

# UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2020, Volume 2, N 2

Scientific and practical journal

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

### Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец (СПб)**

Академик РАН, д.м.н., профессор

**А.В. Шабров (СПб)**

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

**М.М. Галагудза (СПб)**

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

**С.В. Орлов (СПб)**

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

**А.Н. Суворов (СПб)**

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов (СПб)**

Д.м.н. **Вологодина И.В. (СПб)**

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин (СПб)**

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов (СПб)**

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева (СПб)**

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова (Курск)**

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный (СПб)**

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова (СПб)**

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко (СПб)**

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко (СПб)**

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская (Москва)**

Д.м.н., профессор **Э.В. Земцовский (СПб)**

Д.м.н., профессор **Ю.Р. Ковалев (СПб)**

## EDITORIAL BOARD

### Head Editor

**Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD**

### Deputy chief editor

**V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)**

**A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician**

**of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)**

**M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding**

**member of the Academy of Sciences of Russia**

**S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding**

**member of the Academy of Sciences of Russia**

**A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding**

**member of the Academy of Sciences of Russia**

**A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)**

**D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)**

**S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)**

**M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)**

**S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)**

**E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**Y.R. Kovalev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**Рецензируемый  
научно-практический журнал  
University therapeutic journal  
(Университетский  
терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году  
в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2713-1912**

**eISSN 2713-1920**

**Ежеквартальное издание**

**Учредители:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

**Проект-макет:** Титова Л. А.

**Распространяется по подписке.**

**Электронная версия** — <http://elibrary.ru>

**Издатель, учредитель:**

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

**Титова Л.А.** (выпускающий редактор)  
**Варламова И.Н.** (верстка)

**Адрес редакции:** Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;  
тел/факс: (812) 295-31-55;  
e-mail: [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru)

**Статьи просьба направлять по адресу:**  
[tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru)

**Address for correspondence:**

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru).

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 396. Подписано в печать 29.06.2020.

**Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.**

- Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)  
 Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко** (Ростов-на-Дону)  
 Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)  
 Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)  
 Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)  
 Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (СПб)  
 Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)  
 Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)  
 Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)  
 Д.м.н., профессор **М.О. Ревнова** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)  
 Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)  
 Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)  
 Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)  
 Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)  
 Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)  
 Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)  
 Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)  
 Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.С. Эйberman** (Саратов)  
 Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)  
 Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)  
 PhD **M. Arumugam** (Дания)  
 PhD **M. Baldassare** (Италия)  
 PhD **M. Leja** (Латвия)  
 Prof., **MD Y. Niv** (Израиль)  
 Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)  
 К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)  
 К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)  
 К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)  
 К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)  
 К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)  
 К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)  
 К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)  
 К.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)  
**A.M. Korolyuk**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**N.Y. Kokhanenko**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.V. Lysenko**, Prof., Dr. of biol. science, PhD (Rostov-on-Don)  
**V.N. Marchenko**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**S.N. Mekhtiev**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**V.N. Mineev**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**I.B. Mikhaylov**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**V.S. Myakotnykh**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**V.P. Novikova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.G. Obrezan**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**Y.A. Orlova**, MD, PhD (Moscow)  
**M.A. Osadchuk**, Prof., MD, PhD (Moscow)  
**M.F. Osipenko**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**O.A. Osipova**, Prof., MD, PhD (Belgorod)  
**V.D. Pasechnikov**, Prof., MD, PhD (Stavropol)  
**S.V. Petrov**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.O. Pozdnyak**, Prof., MD, PhD (Kazan)  
**M.O. Revnova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**R.G. Sayfutdinov**, Prof., MD, PhD (Kazan)  
**A.A. Samsonov**, MD, PhD (Moscow)  
**N.N. Smirnova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**L.N. Sorokina**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**R.I. Stryuk**, Prof., MD, PhD (Moscow)  
**G.A. Suslova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.V. Tkachev**, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)  
**V.I. Trofimov**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**V.V. Tyrenko**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**I.E. Khoroshilov**, MD, PhD (St. Petersburg)  
**L.P. Khoroshinina**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**N.L. Shaporova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**M.A. Shevyakov**, MD, PhD (St. Petersburg)  
**K.A. Shemerovskiy**, MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.N. Shishkin**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**Y.V. Shubik**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**O.B. Shchukina**, MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.S. Eyberman**, Prof., MD, PhD (Saratov)  
**R.R. Bektaeva**, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)  
**S.I. Pimanov**, MD, PhD (Belarus)  
**M. Arumugam**, PhD (Denmark)  
**M. Baldassare**, PhD (Italy)  
**M. Leja**, PhD (Latvia)  
**Y. Niv**, Prof., MD (Israel)  
**A. Lawson**, Prof., MD, PhD (Sweden)  
**N.V. Baryshnikova**, PhD (St. Petersburg)  
**A.V. Vovk**, PhD (St. Petersburg)  
**A.S. Galenko**, PhD (St. Petersburg)  
**D.V. Zakharov**, PhD (St. Petersburg)  
**D.D. Zotov**, PhD (St. Petersburg)  
**S.V. Ivanov**, PhD (St. Petersburg)  
**V.A. Isakov**, PhD (St. Petersburg)  
**Y.A. Fominikh**, PhD (St. Petersburg)

# CONTENT

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>В.Н. Федорец, Г.Виноградова, А.Н. Александров, И.В. Самойленко, А.Ю. Амирасланов, Н.С. Малахов, В.Н. Смирнов, Ю.Ю. Гуляев</i>	
Клинический опыт использования электрокардиостимуляторов с функцией «automatic-capture» у пожилых пациентов .....	5
<i>С.В. Коцарева, И.А. Леонова, Т.С. Автомонова, А.С. Симаходский</i>	
Характеристика физического развития детей в начале систематического обучения в начальной школе .....	13
<i>Е.В. Тимофеев, Ч.А. Абдалиева, Э.В. Земцовский</i>	
Интернет-ЭКГ в дифференциальной диагностике кардиалгий на догоспитальном этапе .....	18
<i>Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, Я.В. Соусова, З.Х. Гулунов, А.А. Гнутов</i>	
Двигательная функция кишечника у пациентов с метаболическим синдромом .....	25
<i>И.А. Горбачева, Ю.А. Фоминых, Ю.А. Сычева, Ю.Р. Куликова, С.Н. Мехтиев, А.Н. Соколов, В.А. Ивановский</i>	
Коморбидность при хронической персистенции герпетической инфекции: комплексные подходы к лечению больных .....	32
<i>В.Н. Федорец, И.В. Вологодина, Р.М. Жабина</i>	
Выявление и оценка аритмий у больных раком левой молочной железы на этапе проведения лучевой терапии.....	39

## ОБЗОРЫ

<i>А.С. Галенко, Д.В. Захаров, К.А. Лосева</i>	
Роль и функции эндотелия — краткая характеристика вопроса и вклад отечественных ученых в его изучение..	46

## ORIGINAL PAPERS

<i>V.N. Fedorets, L.G. Vinogradova, A.N. Aleksandrov, I.V. Samojlenko, A.Y. Amiraslanov, N.S. Malakhov, V.N. Smirnov, Y.Y. Gulyaev</i>	
Clinical experience in using pacemakers with «automatic-capture» function in elderly patients .....	6
<i>S.V. Kotsareva, I.A. Leonova, T.S. Avtomonova, A.S. Simakhodsky</i>	
Characteristics of physical development of children at the beginning of systematic learning at elementary school.....	13
<i>E.V. Timofeev, C.A. Abdaliev, E.V. Zemtsovsky</i>	
Internet ECG in the differential diagnosis of cardialgia at the prehospital stage.....	18
<i>Y.P. Uspenskiy, Y.A. Fominykh, I.A. Gorbacheva, I.V. Sousova, Z.Kh. Gulunov, A.A. Gnutov</i>	
Bowel motility function in patients with metabolic syndrome.....	25
<i>I.A. Gorbacheva, Y.A. Fominykh, Y.A. Sycheva, Y.R. Kulikova, S.N. Mekhtiev, A.N. Sokolov, V.A. Ivanovsky</i>	
Comorbidity in chronic persistence of herpetic infection: integrated approaches to treatment of patients .....	33
<i>V.N. Fedorets, I.V. Vologdina, R.M. Zhabina</i>	
Detection and evaluation of arrhythmias in patients with left breast cancer at the stage of radiation therapy .....	39

## REVIEWS

<i>A.S. Galenko, D.V. Zakharov, K.A. Loseva</i>	
The role and functions of the endothelium — a brief description of the issue and the contribution of Russian scientists to its study .....	46

---

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

---

*Ю.М. Спиваковский, А.С. Эйberman,  
Ю.В. Черненко, А.Ю. Спиваковская,  
Н.А. Николаева, Н.В. Николаева*

Коморбидная патология в педиатрии: случай  
тромбоэмболии легочной артерии у ребенка  
7 лет с подострым инфекционным  
эндокардитом ..... 55

---

**ИНФОРМАЦИЯ**

---

Правила для авторов..... 65

---

**CLINICAL CASE**

---

*Y.M. Spivakovskiy, A.S. Eiberman,  
Y.V. Chernenkov, A.Y. Spivakovskaya,  
N.A. Nikolaeva, N.V. Nikolaeva*

Comorbid pathology in pediatrics:  
a case of pulmonary embolism  
in a 7-year-old child with subacute  
infectious endocarditis..... 55

---

**INFORMATION**

---

Rules for authors..... 65

УДК 616.12-089.84-073.7-06+616-77(78)+616.12-008.313-053.8(9)

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ С ФУНКЦИЕЙ «AUTOMATIC—CAPTURE» У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

© Виктор Николаевич Федорец<sup>1</sup>, Лариса Германовна Виноградова<sup>2</sup>,  
Александр Николаевич Александров<sup>3</sup>, Игорь Владимирович Самойленко<sup>4</sup>,  
Анар Юсифович Амирасланов<sup>5</sup>, Никита Сергеевич Малахов<sup>6</sup>,  
Василий Николаевич Смирнов<sup>7</sup>, Юрий Юрьевич Гуляев<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.  
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью медицинский центр “МИРТ”. 156001, Кострома, пер. Инженерный, 18

<sup>3</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1

<sup>4</sup> Городская клиническая больница департамента здравоохранения города Москвы.

115093, Москва, ул. Павловская, 25

<sup>5</sup> Институт хирургии им. А.В. Вишневского. 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

<sup>6</sup> Национальный исследовательский университет «МИЭТ». 124498, Россия, Москва, Зеленоград,  
площадь Шокина, 1

<sup>7</sup> Ярославский государственный медицинский университет. 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>8</sup> Ярославская областная клиническая больница. 150062, Ярославль, ул. Яковлевская, 7

**Контактная информация:** Лариса Германовна Виноградова — врач-кардиолог. E-mail: l-vinogradova44@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** *Цель работы.* Изучить применение функции Automatic-Capture с различными моделями электродов в клинической практике у пожилых пациентов. *Материалы и методы.* В исследование был включен 51 пациент, из них 24 мужчины и 27 женщин. Средний возраст пациентов составил  $66,4 \pm 2,2$  лет. Все пациенты имели стандартные показания для имплантации ЭКС: синдром слабости синусового узла 17 (33%), постоянная форма фибрилляции предсердий с нарушением атриовентрикулярной проводимости 26 (51%), атриовентрикулярная блокада 2–3 степени 8 (16%). Всем пациентам имплантированы ЭКС с активированной функцией Automatic-Capture, контролирующей эффективность каждого нанесенного стимула: Insignia I AVT DR — 25, Insignia I AVT SR (Guidant) — 26. С электродами пассивной фиксации: Fineline II (Guidant) — 24, Capsure SP novas 5592 (Medtronic) — 15, Stelid II BTF 26D (Sorin group) — 3, ЭЛБИ 211–321 (Элестим Кардио) — 1, Membrane 1450 (St. Jude) — 5, и активной фиксации: Flexextend (Guidant) — 3. *Результаты.* В нашем исследовании во всех случаях функция Automatic-Capture корректно фиксировала порог стимуляции при всех измерениях во время проверки ЭКС. Энергоэффективность функции была статистически достоверной. Амплитуда R-волны не достигала требуемой величины 5 мВ в двух клинических случаях. В одном случае, где значение амплитуды R-волны было 4,9 мВ, функция работала корректно. Во втором — амплитуда колебалась в период наблюдения от 3,5 мВ до 4,4 мВ. В этом случае при автоматическом измерении порога стимуляции отмечались ошибки в 5 из 46 измерений. При пороге стимуляции 0,5 В ЭКС водитель ритма периодически изменял напряжение в диапазоне значений от 1,5 В до 2,7 В. В обоих случаях система кардиостимуляции не переходила, даже эпизодически, в режим RETRY — повышенное энергопотребление отсутствовало. В двух случаях: с пароксизмами тахисистолической формы фибрилляции предсердий и микродислокацией желудочкового электрода мы наблюдали эпизодическую



работу системы в режиме высоковольтной страховочной стимуляции (RETRY). *Выводы.* Применение функции Automatic-Capture значительно снижало энергетические затраты со всеми изученными электродами, в отдельных наблюдениях возможно ошибочное измерение порога стимуляции. Пароксизмы тахисистолической формы фибрилляции предсердий и микродислокация желудочкового электрода могут вызвать переход системы в режим высоковольтной страховочной стимуляции (RETRY).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кардиостимулятор, автоматическое измерение порогов стимуляции, брадиаритмия, пожилые пациенты.

## CLINICAL EXPERIENCE IN USING PACEMAKERS WITH «AUTOMATIC—CAPTURE» FUNCTION IN ELDERLY PATIENTS

© Victor N. Fedorets<sup>1</sup>, Larisa G. Vinogradova<sup>2</sup>, Aleksandr N. Aleksandrov<sup>3</sup>, Igor' V. Samojlenko<sup>4</sup>, Anar Yu. Amiraslanov<sup>5</sup>, Nikita S. Malakhov<sup>6</sup>, Vasily N. Smirnov<sup>7</sup>, Yuri Yu. Gulyaev<sup>8</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2

<sup>2</sup> Private clinic open joint stock company "MIRT". 156001, Kostroma, Ingennernyi per., 18

<sup>3</sup> Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky. 129110, Moscow, Shchepkina street, 61/2–1

<sup>4</sup> City Hospital № 4 Department of Health Moscow. 115093, Moscow, Pavlovskaya str., 25

<sup>5</sup> Institute of Surgery A.V. Vishnevsky. 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya street, 27

<sup>6</sup> National Research University of Electronic Technology. 124498, Moscow, Zelenograd, Shokina sq., 1

<sup>7</sup> Yaroslavl State Medical University. 150000, Yaroslavl, Revolutzionnaya street, 5

<sup>8</sup> Regional Clinical Hospital Yaroslavl Region. 150062, Yaroslavl, Yakovlevskaya street, 7.

**Contact information:** Larisa G. Vinogradova — cardiologist. E-mail: l-vinogradova44@mail.ru

**SUMMARY.** *Research aim.* This study researches the pacemakers with «Automatic-Capture» function and equipped different models leads in elderly patients. *Materials and methods.* We studied cases of 51 patients (24 men, 27 women). The mean age was  $66,4 \pm 2,2$  years. Patients had conventional indications for cardiac pacing with sinus node dysfunction — 17 (33%), permanent atrial fibrillation with AV — block — 26 (51%), progressive atrioventricular block — 8 (16%). Pacemakers with «Automatic-Capture» function controlling effectiveness of each stimulus were implanted: Insignia I AVT DR — 25, Insignia I AVT SR (Guidant) — 26. The Lead passive fixation: Fineline II (Guidant) — 24, Capsure SP novas 5592 (Medtronic) — 15, Stelid II BTF 26D (Sorin group) — 3, ELBI 211–321 (Elestim Cardio) — 1, Membrane 1450 (St. Jude) — 5 active fixation: Flexextend (Guidant) — 3. *Results.* In our study, the pacemakers with Automatic-Capture function correctly measured the thresholds in all cases. Amplitude of R-wave did not reach the required value of 5 mV in two clinical cases. Function did not worked correctly in one case, where the amplitude of the R-wave was 4.9 mV. The amplitude fluctuated during the observation period from 3.5 mV to 4.4 mV in the second case. In these cases, automatic measurement of the stimulation threshold did errors in 5 out of 46 measurements. When the stimulation threshold was about 0.5 V, the pacemaker occasionally changed its value from 1.5 V to 2.7 V. In both cases, the pacemaker system did not work properly, even in Retry mode. These does not consumed more energy from pacemaker battery. In two cases: with paroxysmal atrial fibrillation and the micro dislodgment of the ventricular lead, we observed episodic system functioning in the high voltage safety stimulation mode (Retry mode). *Conclusion.* The use of the Automatic-Capture function significantly reduced energy consumption in all the leads. In individual cases, an improper measurement of the stimulation threshold is still possible. Paroxysms of tachysystolic atrial fibrillation and microdislocation of electrodes in elderly patients can cause the system to switch to high-voltage safety simulation.

**KEY WORDS:** pacemaker, automatic capture, bradyarrhythmia, elderly patients.

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие имплантированных устройств для лечения брадиаритмий у пожилых пациентов приводит к появлению моделей электрокардиостимуляторов (ЭКС) с улучшенными возможностями, как по лечебным, так и диагностическим функциям. При этом вопросам безопасности пациента уделяется первоочередное внимание. В первую очередь — это возможность автоматической подстройки амплитуды стимулирующего импульса при изменении порога стимуляции, которое может возникнуть вследствие ряда причин, в том числе на фоне изменения лекарственной терапии, хирургического вмешательства на сердце, что позволяет избежать такого грозного, а у стимуляторозависимых пациентов пожилого возраста и фатального осложнения, как неэффективная стимуляция. Дополнительное преимущество подобных функций — продление срока службы имплантируемых ЭКС, что делает использование таких систем электрокардиостимуляции весьма желательным у пожилых пациентов с брадиаритмическими нарушениями ритма сердца. С начала 1970 г. Preston была предложена идея создания кардиостимулятора, меняющего амплитуду электрического импульса в зависимости от порога стимуляции. Учитывая, что по общепринятым стандартам амплитуда стимулирующего импульса программируется с двукратным запасом относительно порога стимуляции, значительная часть энергии расходуется для подстраховки, поскольку порог стимуляции может колебаться под действием разного рода патологических и физиологических процессов, а также под действием медикаментов. Применение функции с возможностью пошагового контроля эффективности стимуляции и с нанесением высокоамплитудного стимула в случае потери захвата может продлить срок службы ЭКС и обеспечить безопасность пожилого пациента, сэкономить время врача на проведении проверки системы электрокардиостимуляции. В связи с техническими сложностями внедрение новой опции — автоматического измерения порога стимуляции и изменения амплитуды электрического импульса — затянулось на 20 лет. Решение этой задачи требовало надежной детекции искусственного желудочкового комплекса (ИЖК), вызванного нанесенным стимулом, что в свою очередь требует высокого значения соотношения сигнал/артефакт стимуляции. Это значит, что или амплитуда, или продолжи-

тельность постстимуляционного артефакта нуждаются в уменьшении для того, чтобы предотвратить маскировку искусственного желудочкового комплекса самим артефактом. Наиболее ранний алгоритм автоматического определения порога стимуляции Autocapture (St. Jude) позволяет использовать только низкополяризационные электроды, причем только в монополярном режиме стимуляции и биполярном режиме чувствительности. В начальном периоде развития функций автоматического измерения порога стимуляции и автоматического изменения амплитуды стимулирующего импульса, внимание было сфокусировано на уменьшении артефакта в основном за счет оптимизации строения электродов, потому что вольтаж артефакта — результат ионного заряда на границе между тканями сердца и электродом. Увеличение поверхности эффективного поля взаимодействия ткани сердца с активной поверхностью электрода может уменьшить артефакт нанесенного стимула и обеспечит правильное восприятие ИЖК. Этот принцип был применен в развитии низкополяризационных электродов, кончик которых покрыт нитридом титана или оксидом иридия. Такие электроды имеют значительно более низкую амплитуду артефакта нанесенного стимула и, как было показано, могут поддерживать автоматическую верификацию захвата в желудочках [1]. Однако применение высокополяризационных электродов, например, с платиновой спиралью, с первоначально используемой функцией автоматического определения порогов Autocapture (St. Jude), оказалось невозможным в проведенном ранее клиническом исследовании [4]. Дальнейшим шагом в развитии данного направления стало применение определенных технологий, а также выделение дополнительного желудочкового канала, специально предназначенного для регистрации ER сигнала, что позволило использовать различные типы электродов независимо от их поляризационной классификации [2]. Технология уменьшающего сопряженного конденсатора, примененная в последних моделях ЭКС фирмы Boston Scientific, по мнению производителя, позволяет надежно детектировать искусственный желудочковый комплекс любыми электродами как в биполярном, так и монополярном режиме стимуляции и чувствительности в различных сочетаниях, тем самым предоставляя возможность работы функции с монополярными электродами. Сливные и псевдосливные комплексы могут

вызвать неоправданное нанесение страховочного импульса, а в некоторых случаях и внеочередное измерение порога стимуляции у кардиостимуляторов с функцией автоматического измерения порогов стимуляции и изменением амплитуды стимулирующего импульса. Для решения данной проблемы у кардиостимуляторов фирмы Boston Scientific существует специальный алгоритм, основанный на анализе морфологии ER сигнала. Сложной задачей в практике кардиолога, осуществляющего контроль за имплантированными системами кардиостимуляции, является ведение пожилых пациентов в условиях функционирования данной возможности электрокардиостимулятора. Это обусловлено в том числе возможными отклонениями в корректной работе ЭКС, что может быть связано с клиническими проявлениями, например, изменениями ритма сердца, с техническими проблемами — нарушением целостности или положения имплантируемого электрода. Неправильное использование данных функций сводит на нет их преимущество и приводит к обратным результатам — более раннему истощению источника питания ЭКС или ошибочной диагностике неисправности в системе стимуляции специалистами смежных специальностей. Следствием этого может быть неправильная тактика ведения данных пациентов, заключающаяся в отказе от необходимых диагностических, лечебных мероприятий под предлогом «неисправности» имплантированного кардиостимулятора. Наш опыт использования моделей ЭКС, оснащенных данной функцией, должен помочь практикующим специалистам в правильном ведении данной категории пожилых пациентов, снизить количество диагностических и лечебных ошибок.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить применение функции Automatic-Capture с различными моделями электродов в клинической практике у пожилых пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 51 пациент, из них 24 мужчины и 27 женщин. Все пациенты имели стандартные показания для имплантации ЭКС, распределение пожилых пациентов по диагнозу представлено в таблице 1.

Пожилые пациенты с неизвестными моделями электродов были исключены из иссле-

Таблица 1

Распределение пациентов пожилого возраста по диагнозам

Диагноз	Количество пациентов
Синдром слабости синусового узла	17 (33%)
Постоянная форма фибрилляции предсердий с нарушением А-В проводимости	26 (51%)
Атриовентрикулярная блокада 2–3 степени	8 (16%)

Таблица 2

Распределение имплантированных электродов у пациентов пожилого возраста

Электроды	Фиксация	Количество
Fineline II (Guidant)	пассивная	24
Flexextend (Guidant)	активная	3
Capsure SP novas5592 (Medtronic)	пассивная	15
Stelid II BTF 26D (Sorin group)	пассивная	3
ЭЛБИ 211–321 (Элестим Кардио)	пассивная	1
Membrane1450 (St. Jude)	пассивная	5

дования. Все пациенты были оперированы в отделении сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции Института хирургии им. А.В. Вишневского и в кардиохирургическом отделении 4 Городской клинической больницы г. Москвы в период с 2015 по 2016 год включительно. Средний возраст пациентов составил  $66,4 \pm 2,2$  лет; первично имплантирован ЭКС 45 пациентам, выполнена замена стимулятора в 6 случаях. Средняя длительность работы электрода в случае замены ЭКС была 8,3 года, с диапазоном от 3 до 12 лет. Распределение электродов по моделям и количеству представлено в таблице 2.

Распределение имплантированных у пожилых пациентов электрокардиостимуляторов по моделям, режимам стимуляции и количеству представлено в таблице 3

26 пациентам пожилого возраста был имплантирован однокамерный стимулятор Insignia I AVT SR (Guidant) с режимом стимуляции VVI (R), 25 больным была выполнена имплантация двухкамерного ЭКС Insignia I AVT DR (Guidant) с режимом стимуляции DDD (R). Обе модели ЭКС обладают функцией



Таблица 3

Распределение имплантированных электрокардиостимуляторов у пациентов пожилого возраста

ЭКС	Режим стимуляции	Количество
Insignia I AVT DR (Guidant)	DDD (R)	25
Insignia I AVT SR (Guidant)	VVI (R)	26

Automatic-Capture, позволяющей автоматически измерять порог стимуляции и наносить стимулы с амплитудой на 0,5 В выше измеренного порога стимуляции что, как правило, значительно меньше обычного программирования амплитуды выше порога стимуляции в два раза и более. Однако безопасность пожилого пациента при этом не страдает, поскольку функция Automatic-Capture контролирует эффективность каждого стимула ЭКС, регистрируя вызванный потенциал миокарда. В случае неэффективной стимуляции функция наносит, не позднее чем через 100 мс, дополнительный высокоамплитудный страховочный стимул, который в 1,5 В выше измеренного порога стимуляции, но не менее 3,5 В и не более 5 В. Функция Automatic-Capture может быть активирована, если вызванный потенциал деполяризации более 2 мВ и соотношение сигнал/шум более 2. Для корректной работы функции острый порог стимуляции должен быть менее 1,5 В, а хронический менее 3 В, R волна более 5 мВ. Первое автоматическое измерение порога стимуляции в случае активации функции начинается спустя 10 минут после прекращения сеанса программирования, потом каждый 21 час автоматически происходит поиск порога стимуляции. То же происходит в случае потери захвата в двух любых не высокоэнергетических стимулах из четырех предшествующих, а также при слабом ER сигнале. В случае если соотношение сигнал/шум менее 2:1 или имеется большая вариабельность сигнала ИЖК, амплитуда ER сигнала менее 2,0 мВ, порог стимуляции более 3 В, измеренный импеданс электрода меньше 100 или выше 2500 Ом, порог стимуляции не обнаружен при минимальной амплитуде стимулирующего импульса (0,1 В при длительности импульса 0,4 мс), малого количества искусственно вызванных желудочковых комплексов (например, частота спонтанного ритма более 120 уд в мин), шума на желудочковом канале, ЭКС переходит в высоковольтный режим

RETRY. При работе ЭКС в данном режиме верификации эффективности нанесенных стимулов не происходит, страховочный импульс не наносится. Если ЭКС работает в таком режиме более 40% процентов времени, при проверке системы кардиостимуляции врач об этом информируется врач. Следующий тест измерения порога стимуляции начинается через час, если переход в режим RETRY вызван шумом на уровне ER канала и спустя 21 час в случае неадекватного ER сигнала, отсутствия определения порога стимуляции на амплитуде стимуляции выше 3 В. Если характеристики ИЖК подходящие, алгоритм стартует с пошаговым снижением амплитуды (размер шага 0,2 В при стимуляции выше 1 В и 0,1 В при стимулирующем вольтаже менее 1 В). Чтобы избежать конкуренции со спонтанным ритмом и таким образом уменьшить встречаемость сливных событий, сердце во время выполнения автоматического теста стимулируется с частотой на 10 ударов в мин. выше собственного ритма сердца, но не больше максимальной частоты стимуляции при режиме VVI (R) DDI (R) VDI (R) или при AV задержке 60 мс в режиме DDD (R). Кроме того, возможно проведение автоматического теста порога стимуляции врачом как при активированной, так и деактивированной функции Automatic-Capture, в случае невыполнения измерения автоматического порога стимуляции на экране программатора будет показана причина.

Измерения порогов стимуляции в ручном и автоматическом режиме в биполярной и монополярной конфигурации были выполнены при длительности импульса 0,4 мс на следующий день после операции, затем на седьмые сутки и спустя три месяца после имплантации ЭКС. В дальнейшем измерения происходили каждые 6 месяцев. В те же сроки измерялось сопротивление электродов и чувствительность к R — волне, вольтаж и энергия стимула в монополярном и биполярном режимах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании во всех исследуемых случаях функция Automatic-Capture правильно определяла порог стимуляции как в монополярном, так и биполярном режимах при измерениях во время проверки ЭКС. Пример корректной работы функции Automatic-Capture представлен на рисунке 1.

В двух случаях мы наблюдали эпизодический переход системы в режим высоковольтной страховочной стимуляции (RETRY).

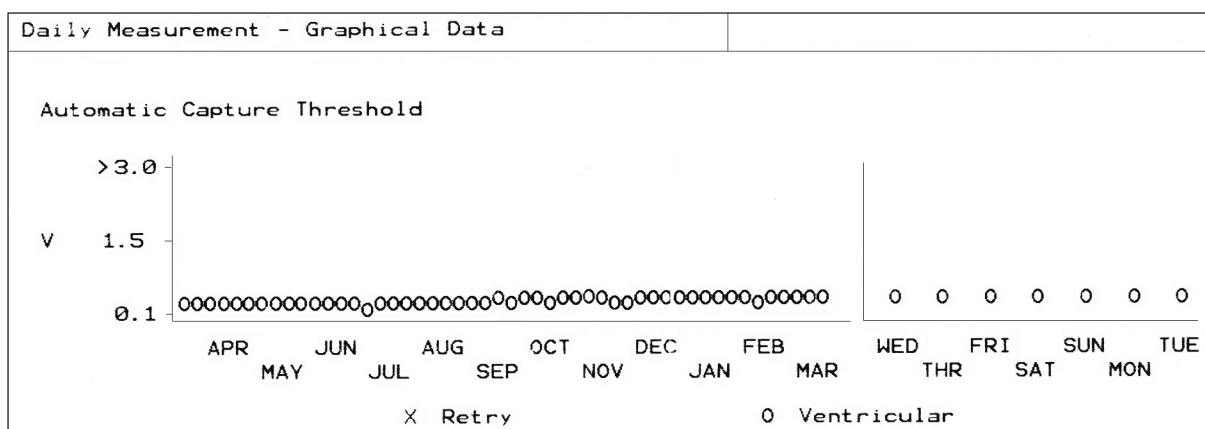


Рис 1. Пример корректной работы функции: обратите внимание на низкий порог стимуляции у современных электродов, а также точность измерения порога стимуляции, которая заметна по уровню колебаний порога стимуляции

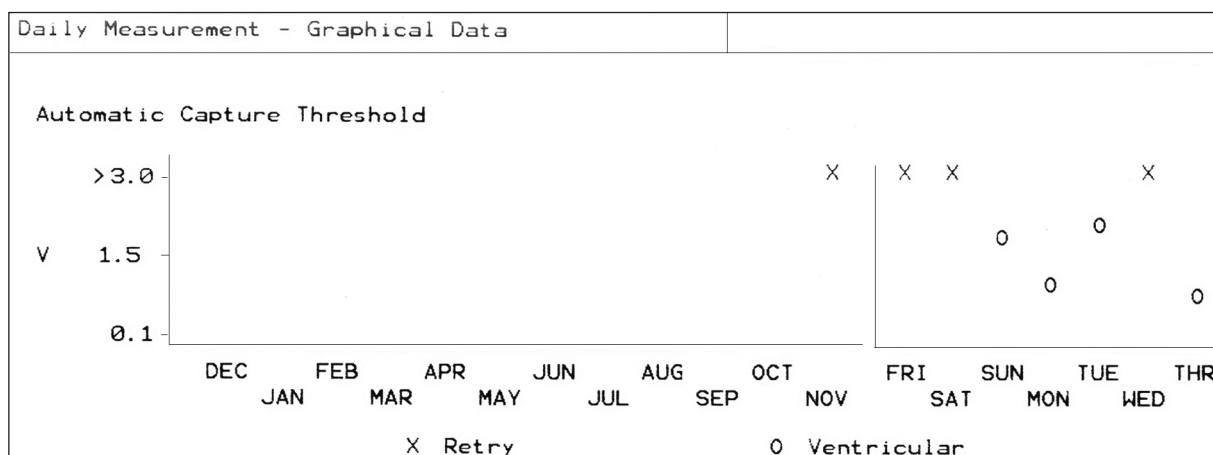


Рис 2. Эпизодический переход системы стимуляции в режим RETRY. Предположить микродислокацию электрода можно по существенной разнице измеренных в динамике порогах стимуляции. Поставить диагноз помогает режим ежедневной регистрации порога стимуляции в правой части графика

В одном случае — это было обусловлено пароксизмами фибрилляции предсердий у пациента с электродом Fineline II (Guidant), а в другом — «микродислокацией» желудочкового электрода у пациента с электродом Capsure SP novas5592 (Medtronic). Пример эпизодического перехода системы стимуляции в режим RETRY представлен на рисунке 2.

В исследовании не наблюдались описанные в зарубежной литературе неуспешные измерения автоматическим тестом, которые могут быть следствием как неподходящего ИЖК, так и неудовлетворительного качества сигнала [3]. Анализ выборки показал, что гипотеза о нормальном распределении значений порогов стимуляции и энергий стимулирующего импульса отклоняется. Мы не получили значительной разницы в порогах стимуляции, измеренных традиционным способом или с помощью функции Automatic-Capture. Разли-

чие не было достоверно при  $P < 0,05$  (U критерий Манна Уитни) как в биполярных, так и в монополярных режимах. Существенная разница наблюдалась в вольтаже нанесенных стимулов и в энергетических затратах на стимуляцию, особенно в течение раннего послеоперационного периода, т.е. острого порога стимуляции, а именно: значения были выше у пациентов при неактивированной функции Automatic-Capture, при вероятности ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу о равенстве энергий стимулирующего импульса  $P < 0,01$  (U критерий Манна Уитни). Медиана 25 и 75 процентиля энергии в мДж во время острого порога стимуляции в группе с выключенной автоматической регулировкой стимулирующего импульса были 10,7; 8,85; 11,7 мДж, а в группе с включенной — 1,05; 0,93; 1,04 мДж, во время хронического порога стимуляции в группе с выключенной автоматической регу-

лировкой стимулирующего импульса были 2,85; 2,53; 3,68 мДж, а в группе с включенной — 0,9; 0,8; 1,2 мДж соответственно. Чувствительность к R-волне была достаточной для того, чтобы запрограммировать ее значение в имплантируемых ЭКС с рекомендуемым запасом, как в монополярном, так в биполярном режиме, для работы электрокардиостимулятора без активированной функции автоматического измерения порога. В двух случаях: один у пожилого пациента с электродом Fineline II (Guidant), другой с Membrane1450 (St. Jude), амплитуда R-волны не достигала требуемой для корректной работы величины 5 мВ, как в биполярной, так и монополярной конфигурации электродов. Учитывая точность измерения порогов стимуляции автоматическим алгоритмом, которые практически совпали с результатами ручного теста в обоих режимах, было решено активировать функцию Automatic-Capture. При дальнейшем наблюдении в одном случае функция работала корректно, возможно, потому, что значение амплитуды R-волны было близко к необходимому 4,9 мВ, а во втором случае при автоматическом измерении порога стимуляции отмечались ошибки в 5 из 46 измерений. При среднем пороге стимуляции 0,5 В система ЭКС эпизодически принимала его значимым от 1,5 В до 2,7 В. Возможно это связано с меньшим соответствием реальной величины R-волны требуемым значениям (амплитуда колебалась в период наблюдения от 3,5 мВ до 4,4 мВ). Следует особо отметить, что в данном случае система кардиостимуляции не переходила даже эпизодически в режим RETRY. Импеданс всех исследуемых электродов как в монополярной, так и биполярной конфигурации был в пределах принятых для обычных (не высокоимпедансных) электродов без признаков перелома или нарушения изоляции.

Полученные нами данные о пригодности всех используемых в исследовании электродов, подтверждают преимущества данной технологии.

Эпизодический и кратковременный переход двух систем стимуляции в режим RETRY был обусловлен клиническими ситуациями и не был связан с работой технологии, уменьшающей сопряженную емкость. Данные по порогам стимуляции, амплитуде R-волны, сопротивлению электродов были сравнимы с системами электрокардиостимуляции, где не применялась усовершенствованная технология автоматического измерения порогов. В одном случае с электродом активной фиксации

Flextend (Boston Scientific) острый порог стимуляции спустя неделю после имплантации стал выше рекомендуемого изготовителем для корректной работы с функцией Automatic-Capture (1,7) В. Мы дважды измеряли порог в период после его изменения выше критического порога до формирования хронического порога стимуляции как в биполярном, так и монополярном режимах, в автоматическом и в ручном режиме и не получили данных о нарушении работы автоматического определения порога стимуляции. Пороги стимуляции корректно определялись в обоих режимах.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами подтверждена информация о надежности использования функции Automatic-Capture с различными моделями электродов с получением значимой экономии энергии, что соответствует литературным данным. Показаны возможные сложности в клинической практике которые могут в отдельных случаях не только не позволить получить энергосберегающий эффект но и привести к повышенному энергопотреблению. Данные случаи анализировались, выявлены клинические причины, приводящие к подобным ситуациям. Показано, что не всегда неполное соответствие рекомендуемым параметрам приводит к нарушениям в работе функции Automatic-Capture. Мы надеемся, что наш опыт будет полезен практикующим специалистам в курации данных пациентов старших возрастных групп. Он позволит предполагать развитие подобных ситуаций и проводить профилактические и лечебные мероприятия в первую очередь с целью предупреждения развития тахисистолии предсердий, поддержании нормосистолической формы фибрилляции предсердий.

Также следует отметить важность контроля правильной установки и фиксации стимулирующих электродов.

Поэтому данное исследование может также иметь значение для интраоперационной тактики при имплантации и заменах электрокардиостимуляторов у пациентов пожилого возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Функция Automatic-Capture корректно работала со всеми изученными электродами, как в монополярном, так и в биполярном режимах, и может использоваться с широким диапазоном электродов, независимо от моде-

ли стимулирующего электрода, механизма фиксации и длительности стояния электрода.

2. Применение функции Automatic-Capture значительно снижало энергетические затраты на нанесение эффективных стимулов.

3. Тахи-форма фибрилляции предсердий, микродислокация желудочкового электрода могут вызвать переход системы стимуляции в режим RETRY и не отражаются на безопасности пожилых пациентов.

4. Высокая точность и надежность функции Automatic-Capture может позволить в будущем использовать ее как элемент удаленного мониторинга пациентов пожилого возраста с имплантированными постоянными электрокардиостимуляторами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bolz A., Hubmann M., Hartd R., Riedmuller J., Schalldach M. Low polarization pacing lead for detecting the ventricular-evoked response. *Med. Prog. Technol.* 1993; 19: 129–137.
2. Cano O., Osca J., Sancho-Tello M.-J., Olague J. Occasional Capture during Ventricular Loss of Capture in a Patient with Permanent Pacemaker: What is the Mechanism. *PACE*. 2010; 33: 751–3.

3. Luria D., Gurevitz O., Lev D.B., Tkach Y., Eldar M., Glikson M. Use of automatic threshold tracking function with non-low polarization leads. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 453–9.
4. Sperzel J., Neuzner J., Schwarz T., Zhu Q., Konig A., Kay G.N. Reduction of pacing output coupling capacitance for sensing the evoked response. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2001; 24: 1377–82.

## REFERENCES

1. Bolz A., Hubmann M., Hartd R., Riedmuller J., Schalldach M. Low polarization pacing lead for detecting the ventricular-evoked response. *Med. Prog. Technol.* 1993; 19:129–37.
2. Cano O., Osca J., Sancho-Tello M.-J., Olague J. Occasional Capture during Ventricular Loss of Capture in a Patient with Permanent Pacemaker: What is the Mechanism. *PACE*. 2010; 33: 751–3.
3. Luria D., Gurevitz O., Lev D.B., Tkach Y., Eldar M., Glikson M. Use of automatic threshold tracking function with non-low polarization leads. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 453–9.
4. Sperzel J., Neuzner J., Schwarz T., Zhu Q., Konig A., Kay G.N. Reduction of pacing output coupling capacitance for sensing the evoked response. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2001; 24: 1377–82.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ В НАЧАЛЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ В НАЧАЛЬНОЙ ШКОЛЕ

© Софья Вячеславовна Коцарева, Ирина Александровна Леонова,  
Татьяна Сергеевна Автомонова, Анатолий Семенович Симаходский

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Ирина Александровна Леонова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии. E-mail: leonova\_ia@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** *Цель работы.* Оценить уровень и гармоничность физического развития первоклассников как прогностического критерия адаптации к обучению в школе. *Материалы и методы.* В исследовании после получения информированного согласия приняли участие 255 первоклассников общеобразовательных школ г. Санкт-Петербурга (136 мальчиков и 119 девочек). В начале учебного года была проведена соматометрия детей (длина и масса тела) и дана оценка их физического развития в соответствии с нормативами ВОЗ — «WHO Growth Reference 2007». Статистическая обработка материала проведена с помощью прикладных программ «STATISTICA v.10.0 © STATSOFT, USA». Результаты исследования представлены в виде  $P$  [ДИ]%, где  $P$  — процентная доля, ДИ — 95% доверительный интервал для доли. Анализ статистической значимости различий показателей проведен с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона; различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . *Результаты.* При обследовании был выявлен средний уровень физического развития у большинства учеников (56,9%), у мальчиков чаще (63,2%), чем у девочек (49,5%;  $p = 0,028$ ). При этом у первоклассников обоего пола показатели длины тела выше средних значений регистрировались чаще, чем сниженные. Несмотря на то, что у большинства первоклассников соотношение длины и массы тела было гармоничным (64,3%), отмечена высокая частота ожирения: у 11,8% девочек и 14,8% мальчиков. Одновременно у мальчиков чаще (8,8%), чем у девочек (2,5%;  $p = 0,033$ ) выявлен дефицит массы тела, характерный для белково-энергетической недостаточности. *Заключение.* Полученные нами результаты являются пилотным проектом и служат поводом для проведения дальнейшего исследования с выявлением факторов, оказывающих негативное влияние на рост и развитие первоклассников.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** физическое развитие, дети, школьники.

## CHARACTERISTICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN AT THE BEGINNING OF SYSTEMATIC LEARNING AT ELEMENTARY SCHOOL

© Sofya V. Kotsareva, Irina A. Leonova, Tatyana S. Avtomonova, Anatoly S. Simakhodsky

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

**Contact information:** Irina A. Leonova — Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with a course of neonatology. E-mail: leonova\_ia@mail.ru

**SUMMARY.** *Research aim.* To evaluate the level and harmony of the external development of first-graders as a prognostic criterion for adaptation to learning at school. *Materials and methods.* After obtaining informed consent, 255 first-graders of secondary schools in St. Petersburg (136 boys and 119 girls) took part in the study. At the beginning of the school year, somatometry of children (length and body weight) was carried out and their physical development was assessed in accordance with WHO standards — “WHO Growth Reference 2007”. Statistical processing of the material was carried out using the application software STATISTICA v.10.0 © STATSOFT,



USA. The results of the study are presented in the form  $P [CI]\%$ , where  $P$  is the percentage share,  $CI$  is the 95% confidence interval for the share. Analysis of the statistical significance of the differences in the indicators was carried out using the Pearson  $\chi^2$  criterion; differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . *Results.* The examination revealed an average level of physical development in most students (56.9%), in boys more often (63.2%) than in girls (49.5%;  $p = 0.028$ ). Moreover, in first-graders of both sexes, body length indices above average values were recorded more often than reduced ones. Despite the fact that in most first graders the ratio of length to body weight was harmonious (64.3%), a high rate of obesity was noted: in 11.8% of girls and 14.8% of boys. At the same time, boys were more likely (8.8%) than girls (2.5%;  $p = 0.033$ ) to have a body mass deficiency characteristic of protein-energy deficiency. *Conclusion.* Our results are a pilot project and serve as an occasion for further research with the identification of factors that negatively affect the growth and development of first graders.

**KEY WORDS:** physical development, children, schoolchildren.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений государственной политики в сфере образования и здравоохранения является сохранение здоровья школьников. Начало систематического обучения детей в школе сопровождается выраженным сокращением двигательной активности, изменением режима дня, значительным увеличением уровня эмоциональной и интеллектуальной нагрузки, которые часто неадекватны возрастным психофизиологическим возможностям ребёнка и являются потенциальным риском формирования морфофункциональных и психофизиологических отклонений в организме [4, 5].

Многочисленные исследования развития школьников, проведенные в последние десятилетия, свидетельствуют об увеличении количества детей с отклонениями в физическом развитии, снижении уровня физической подготовленности, задержке биологического развития, снижении функциональных возможностей организма; рост числа детей с трудностями в обучении. Эта тенденция отмечается независимо от региона проживания и этнической принадлежности детей [13].

Уровень и гармоничность физического развития (ФР) — один из главных критериев, отражающих состояние здоровья детей и подростков [9]. По результатам ряда исследований, проведённых в различных регионах России, значительно увеличилось число детей с отставанием биологического возраста от паспортного. Отмечено, что длина тела первоклассников стала меньше, чем у их ровесников в конце прошлого века [3]. По данным ряда авторов, в стране за последние десятилетия отклонения в физическом развитии дошкольников проявлялись преимущественно за

счёт избытка массы тела. Распространенность избыточной массы тела среди детей 6–9 лет составляет 18–57%, а ожирение встречалось у 6–31% детей [6, 7, 11, 15]. Большинство исследователей среди основных причин замедления ростовых процессов и дисгармоничности физического развития рассматривают гиподинамию и особенности пищевого поведения школьников [1, 8, 10]. Следовательно, выявление общей тенденции в развитии младших школьников необходимо для определения приоритетного здоровья сберегающего направления в системе современного образования и здравоохранения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами методом случайной выборки в общеобразовательных школах г. Санкт-Петербурга в рамках профилактического медицинского осмотра перед началом учебного года проведено обследование 255 учащихся первых классов (136 мальчиков и 119 девочек). Исследование включало соматометрию (длина и масса тела), анализ медицинской документации (медицинская карта ребёнка, форма 026у) и проведено в соответствии с общепринятыми в педиатрии методиками [13, 14]. Обследование школьников проводилось на основе принципа добровольности после оформления в письменном виде информированного согласия законных представителей ребёнка.

Оценка уровня и гармоничности физического развития (ФР) школьников проведена в соответствии с нормативами ВОЗ — «WHO Growth Reference 2007» [15].

Уровень ФР первоклассников оценивался по числу стандартных отклонений (SD), отличающих значение длины тела (ДТ) детей от медианы возрастного-половой шкалы. Выделе-

ны следующие варианты ФР: «среднее» (СФР;  $\pm 1SD$ ); «выше среднего» (ВСФР; от  $+1SD$  до  $+2SD$ ); «высокое» (ВФР; более  $+2SD$ ); «ниже среднего» (НСФР; от  $-1SD$  до  $-2SD$ ); «низкое» (НФР; менее  $-2SD$ ). В соответствии с мировой практикой оценки адекватности питания мы использовали показатели массо-ростового индекса (body mass index — BMI), значение которого определялось путем деления массы тела (кг) на квадрат длины тела ( $m^2$ ). В зависимости от соответствия значения BMI нормативам центильной шкалы выделены следующие варианты ФР: «гармоничное» (ГФР; 15–85 перцентили), «дисгармоничное за счет дефицита массы тела» (ДМТ; 15–5 перцентили), «белково-энергетическая недостаточность питания» (БЭН; ниже 5-го перцентилья); «дисгармоничное за счет избыточной массы тела» (ИзМТ; 85–95 перцентили); «ожирение» (Ож) регистрировалось при превышении значения BMI показателей 95-го перцентилья. Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ «STATISTICA v.10.0 © STATSOFT, USA». Результаты исследования представлены в виде Р [ДИ]%, где Р — процентная доля, ДИ — 95% доверительный интервал для доли. Анализ статистической значимости различий показателей проведен с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами выявлено, что у большинства школьников было СФР — 56, 9 [54,2–59,6]%; уровень выше среднего был у 28,6 [25,8–31,4]% и высокий отмечен у 8,6 [6,9–10,3]%. Первоклассники с ФР ниже среднего встречались реже: 5,9 [4,4–7,4]%; а обучающиеся с низкоростостью не выявлены. Распределение первоклассников по уровню ФР в зависимости от половой принадлежности представлено в таблице 1.

У мальчиков чаще, чем у девочек отмечался «средний» уровень ФР ( $p=0,028$ ) и было больше детей с высоким ростом, но разница показателей не имеет статистической значимости. Среди девочек выше частота встречаемости физического развития «выше среднего» ( $p=0,027$ ) и ФР «ниже среднего».

Анализ нутритивного статуса первоклассников выявил, что у большинства детей было гармоничное соотношение длины и массы

Таблица 1  
Распределение школьников по уровню физического развития

Уровень ФР	Мальчики	Девочки	Примечание
НСФР	4,4 [2,7–6,1]%	7,6 [5,2–10,0]%	
СФР	63,2 [59,1–67,3]%	49,5 [45,0–54,0]%	$p=0,028$
ВСФР	22,8 [19,2–26,4]%	35,3 [30,9–39,7]%	$p=0,027$
ВФР	9,6 [7,1–12,1]%	7,6 [5,2–10,0]%	

Таблица 2  
Распределение школьников по гармоничности физического развития

Гармоничность ФР	Мальчики	Девочки	Примечание
БЭН	8,8 [6,3–11,3]%	2,5 [1,1–3,9]%	$p=0,033$
ДМТ	5,1 [3,4–6,8]%	10,1 [7,3–12,9]%	
ГФР	63,2 [59,1–67,3]%	65,5 [61,2–69,8]%	
ИзМТ	8,1 [5,8–10,3]%	10,1 [7,3–12,9]%	
Ож	14,8 [11,8–17,8]%	11,8 [8,9–14,7]%	

тела — у 64,3 [61,3–67,3]%. Среди дисгармоничных вариантов чаще отмечались варианты, обусловленные повышенным питанием. Избыточная масса тела выявлена у 9,0 [7,3–10,7]% обучающихся и еще у 13,4 [11,3–15,5]% учеников нутритивный статус соответствовал ожирению. Варианты, обусловленные недостаточным питанием, встречались реже. У 7,4 [5,8–9,0]% обследованных детей выявлен дефицит массы тела; а белково-энергетическая недостаточность определена у 5,6 [4,4–7,4]% первоклассников. Распределение первоклассников по гармоничности ФР в зависимости от половой принадлежности представлено в таблице 2.

У мальчиков и девочек гармоничное ФР отмечалось практически одинаково часто. Избыточная масса тела чаще отмечалась у девочек, а ожирение — у мальчиков, но разница показателей не имеет статистической значимости. Дефицит массы тела регистрировался чаще у девочек, чем у мальчиков, но также нет статистически значимой разницы показателей. Нами отмечена у обследованных маль-

чиков высокая частота вариантов пониженного питания, характеризующаяся как белково-энергетическая недостаточность, причем значительно больше, чем у девочек ( $p=0,033$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами выявлена высокая распространенность дисгармоничных вариантов физического развития у обследованных первоклассников. Результаты нашего обследования совпадают с выявленной другими исследователями тенденцией развития современных школьников начальных классов. В связи с вышесказанным необходимы мероприятия по оптимизации учебной деятельности детей по критериям: уровень физической активности, интенсивность и напряжённость интеллектуальных нагрузок, режим отдыха. А также необходимы меры по оптимизации питания и пищевого поведения подрастающего поколения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Балакирева Е.Е. и др. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015: 296.
2. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю., Килина О.Ю. Методы и методики оценки роста и развития детей: учебно-методическое пособие. Абакан; 2017: 84.
3. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Индивидуально-типологические закономерности роста и развития детей. Красноярск; 2005: 97.
4. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Клинико-психологические аспекты адаптации первоклассников. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2003; 23 (3): 51–3.
5. Грицинская В.Л., Гордиец А.В., Галактионова М.Ю., Савченко А.А. и др. Клинико-метаболические показатели детей в период адаптации к школе. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2001; 80 (5): 57–9.
6. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Тенденции региональных показателей физического развития школьников Санкт-Петербурга. Профилактическая и клиническая медицина. 2019; 1 (70): 17–21.
7. Грицинская В.Л., Салчак Н.Ю., Корниенко Т.В. Региональные и этнические особенности питания и их влияние на физическое развитие дошкольников. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012; 91 (6): 108–10.
8. Захарченко В.М., Новикова В.П., Успенский Ю.П., Обуховская А.С. и др. Пищевое поведение у детей школьного возраста и влияющие на него факторы.

Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009; 4: 268–73.

9. Кильдиярова Р.Р., Макарова В.И., Лобанов Ю.Ф. Основы формирования здоровья детей. М.: ГЭОТАР; 2013: 12–9.
10. Никитина И.Л., Новикова В.П., Алёшина Е.И., Грицинская В.Л. и др. Питание подростков: учебное пособие для врачей. СПб; 2017: 124.
11. Орел В.И., Серeda В.М., Ким А.В., Шарафутдинов Л.Л. и др. Здоровье детей Санкт-Петербурга. Педиатр. 2017; 8 (1): 112–9.
12. Симаходский А.С., Новикова В.П., Каган А.В., Леонова И.А. и др. Методология оценки физического развития ребенка. СПб.; 2018: 264.
13. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Сидоров С.С., Попова О.И. и др. Современные тенденции развития детей младшего школьного возраста (обзор литературы). Acta biomedica scientifica. 2019; 4 (1): 59–65.
14. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization. 2007; 85: 660–7.
15. Gritsinskaya V.V., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of 15obesity among schoolchildren in St. Petersburg. Archives of Disease in Childhood. 2019. 104 (S3): A366.

## REFERENCES

1. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Balakireva E.E. i dr. Pishchevoe povedenie i pishchevoe programmirovaniye u detey [Eating behavior and food programming in children]. Sankt-Peterburg; 2015: 296. (in Russian)
2. Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L., Galaktionova M.Yu., Kilina O.Yu. Metody i metodiki otsenki rosta i razvitiya detey: uchebno-metodicheskoe posobie [Methods and techniques for evaluating children's growth and development]. Abakan; 2017: 84. (in Russian)
3. Gritsinskaya V.L., Galaktionova M.Yu. Individual'no-tipologicheskie zakonomernosti rosta i razvitiya detey [Individual typological patterns of children's growth and development]. Krasnoyarsk; 2005: 97 (in Russian).
4. Gritsinskaya V.L., Galaktionova M.Yu. Kliniko-psikhologicheskie aspekty adaptatsii pervoklassnikov [Clinical and psychological aspects of adaptation of first-graders]. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2003; 23 (3): 51–3 (in Russian).
5. Gritsinskaya V.L., Gordiets A.V., Galaktionova M.Yu., Savchenko A.A. i dr. Kliniko-metabolicheskie pokazateli detey v period adaptatsii k shkole [Clinical and metabolic indicators of children in the period of adaptation to school]. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2001; 80 (5): 57–9 (in Russian).

6. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Tendentsii regional'nykh pokazateley fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Sankt-Peterburga [Trends in regional indicators of physical development of St. Petersburg schoolchildren]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2019; 1 (70): 17–21 (in Russian).
7. Gritsinskaya V.L., Salchak N.Yu., Kornienko T.V. Regional'nye i etnicheskie osobennosti pitaniya i ikh vliyaniye na fizicheskoe razvitiye doshkol'nikov [Regional and ethnic nutritional characteristics and their impact on the physical development of preschool children]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012; 91 (6): 108–110 (in Russian).
8. Zakharchenko V.M., Novikova V.P., Uspenskiy Yu.P., Obukhovskaya A.S. i dr. Pishchevoe povedeniye u detey shkol'nogo vozrasta i vliyayushchie na nego faktory [Eating behavior in school-age children and factors affecting it]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina publishers*. 2009; 4: 268–73 (in Russian).
9. Kil'diyarova R.R., Makarova V.I., Lobanov Yu.F. Osnovy formirovaniya zdorov'ya detey [Fundamentals of children's health formation]. Moskva: GEOTAR publishers; 2013: 12–19 (in Russian).
10. Nikitina I.L., Novikova V.P., Aleshina E.I., Gritsinskaya V.L. i dr. Pitaniye podrostkov: uchebnoye posobie dlya vrachey [Adolescent nutrition: a textbook for doctors]. Sankt-Peterburg; 2017: 124. (in Russian)
11. Orel V.I., Sereda V.M., Kim A.V., Sharafutdinov L.L. i dr. Zdorov'e detey Sankt-Peterburga [Children's health in Saint Petersburg]. *Pediatr*. 2017; 8 (1): 112–9 (in Russian).
12. Simakhodskiy A.S., Novikova V.P., Kagan A.V., Leonova I.A. i dr. Metodologiya otsenki fizicheskogo razvitiya rebenka [Methodology for evaluating a child's physical development]. Sankt-Peterburg; 2018: 264 (in Russian).
13. Chanchaeva E.A., Ayzman R.I., Sidorov S.S., Popova O.I. i dr. Sovremennyye tendentsii razvitiya detey mladshego shkol'nogo vozrasta (obzor literatury) [Current trends in the development of primary school children (review)]. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4 (1): 59–65 (in Russian).
14. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85: 660–7.
15. Gritsinskaya V.V., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of 15obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019. 104 (S3): A366.

## ИНТЕРНЕТ-ЭКГ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КАРДИАЛГИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

© Евгений Владимирович Тимофеев, Чолпон Абдалиевна Абдалиева, Эдуард Вениаминович Земцовский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Евгений Владимирович Тимофеев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: darrieux@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** Поздняя госпитализация больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) является одной из важных причин высокой смертности и инвалидизации. Основными причинами этого, наравне с высокой распространенностью атипичных клинических форм, являются особенности организации ЭКГ-службы городских поликлиник — время ожидания регистрации ЭКГ достигает 10–14 дней. Решением этой проблемы мы видим внедрение Интернет-ЭКГ в работу амбулаторного звена здравоохранения. Для апробации был выбран комплекс «Кардиометр». *Материалы и методы:* Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» Санкт-Петербурга. Для верификации автоматического заключения было выполнено 8863 записи ЭКГ в кабинете функциональной диагностики. Кроме того, в течение 3 лет портативные аппараты ЭКГ использовались участковыми врачами для регистрации ЭКГ на дому пациентам с болями в грудной клетке. Результаты автоматического заключения сопоставлялись с экспертным мнением врача функциональной диагностики и данными из выписных эпикризов. *Результаты:* Автоматический анализ позволяет с высокой степенью достоверности выявлять нарушения сердечного ритма (фибрилляцию и трепетание предсердий, суправентрикулярную и желудочковую экстрасистолию) и нарушения проводимости. Несколько меньше совпадений автоматического и врачебного заключений отмечено при пограничных нарушениях процессов реполяризации и выявлению невыраженных форм гипертрофии левого желудочка. Отмечен также высокий процент совпадений автоматического и врачебного заключений по стадии и локализации очаговых изменений ЭКГ. Использование Интернет-ЭКГ участковыми врачами при посещении больных с кардиалгиями позволило существенно уменьшить долю пациентов, госпитализированных в поздние сроки (более 12 часов), с 28% до 19% ( $p=0,01$ ). *Заключение:* Системы Интернет-ЭКГ, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении значимых нарушений ритма и очаговых изменений ЭКГ, позволяют существенно уменьшить сроки принятия решения о необходимости экстренной госпитализации, что повышает долю пациентов, направленных в стационар в первые часы от появления проявлений острого коронарного синдрома.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** телеметрия, электрокардиография, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром.

## INTERNET ECG IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CARDIALGIA AT THE PREHOSPITAL STAGE

© Eugene V. Timofeev, Cholpon A. Abdaliev, Eduard V. Zemtsovsky

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact Information:** Eugene V. Timofeev — MD, PhD, Associate Professor of department of Propaedeutics internal medicine. E-mail: darrieux@mail.ru



**SUMMARY.** Late hospitalization of patients with acute myocardial infarction (AMI) is an important cause of mortality and disability. The main reasons are a high prevalence of atypical clinical forms and especially the organization of ECG services of urban health centers — waiting time ECG recording reaches 10–14 days. The solution to this problem, we see the introduction of Internet-ECG in ambulatory health care work. For testing complex «Cardiometr» (SPb) was chosen. *Materials and methods:* The study held on the City polyclinics N 37 St. Petersburg. To verify the automatic conclusion of ECG was performed 8863 record in the office of functional diagnostics. In addition, within 3 years of portable ECG devices used by district doctors for ECG at home for patients with chest pain. The results of the automatic conclusion matched with the expert opinion of the doctor and data from the discharged summary. *Results:* Automatic analysis allows a high degree of certainty to detect cardiac arrhythmia (fibrillation and atrial flutter, supraventricular and ventricular arrhythmias) and conduction disturbances. Several match less automatic and clinical findings on border violations repolarization processes and identifying unexpressed forms of left ventricular hypertrophy. There has also been a high percentage of matches automatically and medical opinions on the stage and location of focal ECG changes. Using Internet ECG district doctors when visiting patients with cardialgia possible to significantly reduce the proportion of patients hospitalized in the late periods (over 12 hours) from 28% to 19% ( $p=0.01$ ). *Conclusion:* Online ECG system with high sensitivity and specificity in the detection of significant arrhythmias, focal ECG changes can significantly reduce the time to take a decision on the need for emergency hospitalization, which increases the proportion of patients admitted to hospital in the early hours of the appearance of manifestations of acute coronary syndrome.

**KEYWORDS:** telemetry, ECG, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome.

## ВВЕДЕНИЕ

Поздняя госпитализация больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) является одной из важных причин высокой смертности и инвалидизации этих пациентов. Сегодня показано, что неотложная госпитализация больного с острым коронарным синдромом (ОКС) в специализированный стационар существенно влияет на исход, увеличивая вероятность благоприятного течения заболевания [7]. В случае, когда речь идет о типичной картине ОКС, больного можно госпитализировать и без предварительной регистрации ЭКГ. Однако, когда клиническая картина стертая или малосимптомная, пациент вынужден ожидать очереди на регистрацию ЭКГ, что приводит к поздней госпитализации. Участковый врач, пришедший по вызову на дом к пациенту, сегодня имеет при себе лишь фонендоскоп, и для проведения комплекса обследований, необходимого для исключения или подтверждения развития очаговых изменений, нуждается в проведении биохимических исследований и регистрации ЭКГ.

До настоящего времени при проведении дифференциальной диагностики болевого синдрома в грудной клетке, перед врачом вставала дилемма между срочной госпитализацией больного в стационар и обследованием пациента на дому. Возможности срочной госпита-

лизации в стационар всех пациентов с кардиалгиями ограничены относительно небольшим числом больниц, которые способны принять таких пациентов, и недостаточным количеством персонала, готового к проведению дифференциальной диагностики всего спектра заболеваний, проявляющихся болями в грудной клетке.

В свою очередь, проведение обследования на дому предполагает выезд медсестры для забора крови и проведения биохимического исследования (определение уровней креатининфосфокиназы и тропонина) и выезд к больному лаборанта-техника, способного зарегистрировать ЭКГ [9]. Опыт показывает, что среди больных с ОКС больше половины обращаются за врачебной помощью через 6–12 часов от развития болевого синдрома, а часть больных обращаются через сутки и более, что негативно сказывается на результатах диагностики ОИМ. Проблемы, связанные со своевременной доставкой электрокардиографа к постели больного, сегодня существенно ограничивают возможности диагностики ОКС и требуют новых решений. Одним из таких решений проблемы является создание портативного прибора-электрокардиографа, который мог бы легко разместиться во врачебной сумке [3]. Вопросы практического использования возможностей ЭКГ являются предметом продолжающихся прикладных исследований [2, 4, 5].

Первым отечественным портативным 12-канальным телеэлектрокардиографом с облачной обработкой и хранением ЭКГ является «Кардиометр» (в дальнейшем — устройство), разработанный ЗАО «МИКАРД-ЛИАНА» (Санкт-Петербург) [6]. Устройство весит 300 г, что позволяет врачу взять его на вызов, зарегистрировать и передать ЭКГ через Bluetooth на мобильный телефон, смартфон или персональный компьютер, имеющий выход в Интернет, откуда ЭКГ передается на кардиосервер, где подвергается компьютерной обработке. Сформированное автоматическое ЭКГ-заключение и результаты автоматического анализа сохраняются в индивидуальном архиве пользователя на сервере и могут быть отправлены на мобильный телефон или компьютер в виде краткого автоматического заключения с предварительной классификацией ЭКГ на «норму», «отклонение от нормы» и «патологию» (режим «Светофор»). Возможно получение и полного автоматического заключения по ЭКГ, включающего описание сердечного ритма, его нарушений и результатов анализа формы предсердно-желудочкового комплекса. Помимо заключения, врач может видеть на смартфоне и привычную ЭКГ [8]. Для защиты обезличенных персональных данных пациентов, обрабатываемых облачным кардиосервером, применяется идентификация и аутентификация пользователей и межсетевой экран. Обезличенные персональные данные передаются по каналам связи в открытом виде.

Ранее сообщалось о положительном опыте использования интернет-ЭКГ для обследования пациентов в условиях крупного городского стационара [1]. В то же время возможность применения интернет-ЭКГ в амбулаторных условиях не оценивалась, не рассматривалась корректность автоматического анализа, в том числе очаговых изменений. Представляется, что своевременная регистрация ЭКГ при амбулаторном посещении больного на дому с последующей быстрой расшифровкой способна существенно сократить время приема решения о необходимости госпитализации больного в профильные отделения стационара.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская поликлиника №37» Санкт-Петербурга и состояло из двух частей — использование Интернет-ЭКГ в работе кабинета функциональной диагностики (выполнено 8863 записи) и регистрация ЭКГ на дому. Четырем

участковым врачам-терапевтам поликлиники были выданы портативные устройства для регистрации ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. В период с 2014 по 2015 г. врачами при вызовах к больным на дом выполнено 2022 ЭКГ-обследования. Основными поводами для регистрации ЭКГ были подозрения на нарушения сердечного ритма и болевой синдром в грудной клетке. После регистрации ЭКГ и ее отправки на сервер врач в течение 1–2 минут получал автоматическое заключение, с учетом результатов которого решал вопрос о необходимости госпитализации. Все записи были позже подвергнуты экспертной оценке врачом функционального отделения поликлиники. При выявлении ОИМ и принятии решения о госпитализации данные ЭКГ ретроспективно также сопоставляли с отраженными в выписном эпикризе результатами лабораторного и инструментального обследования. Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы Statistica 8 (Stat Soft, Inc.). Значимость различий между качественными признаками определяли при помощи непараметрического метода Фишера ( $p < 0,05$ ). Оценивались также чувствительность и специфичность автоматического заключения в выявлении нарушений сердечного ритма и морфологии предсердно-желудочкового комплекса по общепринятой методике.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе распространенности различных нарушений сердечного ритма и проводимости по данным ЭКГ покоя, зарегистрированным при плановом обследовании пациентов в кабинете функциональной диагностики, получены следующие результаты (таблица 1).

Как видно из представленной таблицы, более чем у 90% больных на ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм, около 5,5% обследованных демонстрировали наличие фибрилляции и трепетания предсердий. В остальных случаях (3,1%) из-за артефактов записи автоматическое заключение по ритму не было дано, в этом случае рекомендовалось, при возможности, переснять ЭКГ. У 10% обследованных выявлялись экстрасистолы различной локализации, преимущественно суправентрикулярные, у 2,6% имело место сочетание экстрасистол различной локализации. У 10% обследованных выявлены различные нарушения проводимости. При этом существенно чаще находили АВ-блокаду 1 степени (6,7%), несколько реже встречались нарушения внутри-

Таблица 1

Распространенность ЭКГ синдромов, чувствительность (Ч) и специфичность (С) автоматических заключений по нарушениям сердечного ритма и проводимости

ЭКГ синдром	Распространенность n=8863		Ч,%	С,%
	Абс. число	%%		
Характеристики сердечного ритма и проводимости				
синусовый ритм	8127	91,7	99	80
фибрилляция предсердий	388	4,4	93	99
трепетание предсердий	75	0,8		
наджелудочковые экстрасистолы	610	6,9	94	98
желудочковые экстрасистолы	277	3,1		
АВ-блокада I степени	591	6,7	94	98
ПБПНПГ	233	2,6	96	99
ПБЛНПГ	100	1,1	92	99
Гипертрофия левого желудочка				
выраженная	470	5,3	75	76
умеренная	1078	12,2		
возможная	1220	13,8		
Нарушения процессов реполяризации				
резко выраженное	108	1,2	80	91
выраженное	334	3,8		
умеренное	853	9,6		
слабо выраженное	1056	11,9		
возможное	376	4,2		
<b>Примечание:</b> ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса.				

желудочкового проведения — полную блокаду левой ножки Пучка Гиса зарегистрировали у 1,1% обследованных, полную блокаду правой ножки — у 2,6% пациентов.

Отдельного внимания заслуживает гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — часто выявляемый ЭКГ-синдром. Учитывая неодинаковую диагностическую мощность признаков, входящих в алгоритмы выявления ГЛЖ (вольтажные, отклонение электрической оси сердца, наличие характерной депрессии сегмента ST), автоматический анализатор предлагает несколько степеней для описания этой патологии. В случае, если есть только позиционные изменения и пограничные значения вольтажных признаков, предлагается вариант «возможная ГЛЖ» (13,8%). В этом случае для уточнения этого заключения следует сопоставлять данные ЭКГ с анамнезом и сравнивать по возможности с предыдущими записями ЭКГ. При выполнении амплитудных критериев, значимого отклонения электрической оси влево, наличия косонисходящей депрессии сегмента ST с выпуклостью, обращенной

кверху и формированием отрицательного неравностороннего зубца Т, диагностируется выраженная ГЛЖ. Как видно из таблицы, такие изменения встречаются не столь часто (5,3%). В остальных случаях (12,2%) по результатам автоматического анализа вынесено заключение об умеренно выраженных признаках ГЛЖ.

Отдельной категорией, требующей детального обсуждения, является оценка нарушений процессов реполяризации. Как видно из таблицы, практически у трети обследованных (30,7%) обнаружены нарушения процессов реполяризации различной степени выраженности. В тех случаях, когда на ЭКГ выявляются только изменения зубца Т — его амплитуды, формы, полярности — выносятся заключения о возможных, слабо выраженных и умеренных изменениях реполяризации соответственно (суммарно 25,7%). В случае значимой депрессии сегмента ST, не связанной с гипертрофией миокарда или нарушением внутривентрикулярного проведения, автоматический анализатор предлагает заключение

о наличии выраженных и резко выраженных нарушений реполяризации. Речь идет в таких случаях о субэндокардиальной ишемии миокарда. Таким образом, автоматический анализ ЭКГ позволяет дифференцировать достаточно большую группу причин изменения реполяризации — от невыраженных дизэлектrolитных изменений до острых коронарных нарушений.

Особый интерес представляют результаты сопоставления автоматических заключений по ритму сердца, его нарушениям, а также форме желудочкового комплекса, характера реполяризации и врачебных заключений, сделанных специалистом — врачом отделения функциональной диагностики. Результаты сопоставления таких заключений по анализу сердечного ритма показали вполне удовлетворительные специфичность и чувствительность автоматического анализатора. Несколько хуже автоматическое заключение совпадало с врачебным по выявлению нарушений процессов реполяризации. Это связано с некоторым субъективизмом в выявлении невыраженных изменений реполяризации, когда определяется лишь некоторое уплощение зубцов Т, без изменения их формы и полярности, без смещения сегмента ST относительно изолинии. Еще более сложной для сопоставления автоматического и врачебного заключений оказалась оценка гипертрофии левого желудочка. Стоит, впрочем, отметить, что случаи выраженной ГЛЖ, определенной автоматически, практически полностью были подтверждены врачом. Несовпадения экспертных заключений врача касались преимущественно умеренной и особенно возможной ГЛЖ.

Далее мы проанализировали 2022 ЭКГ, снятых участковыми терапевтами при посещении больных на дому. Очаговые изменения выявлены у 448 пациентов. Распространенность очаговых изменений в зависимости от выраженности и локализации, а также соответствие автоматического и врачебного заключений представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, острые очаговые изменения в виде элевации сегмента ST выявлены всего у 4 пациентов, что составило менее 1% от всех случаев очаговых изменений — в этих случаях диагностируется ОКС с подъемом сегмента ST, переходящий далее в Q-инфаркт миокарда. Более чем у половины пациентов с очаговыми изменениями они расценены как рубцовые — в этой группе могут оказаться как пациенты с перенесенным ранее ОИМ (постинфарктный кардиосклероз),

Таблица 2

Распространенность ЭКГ заключений по очаговым изменениям ЭКГ, чувствительность (Ч) и специфичность (С) автоматического заключений

ЭКГ синдром	Распространенность n=448		Ч, %	С, %
	Абс. число	%%		
острая стадия	4	0,9	84	99
подострая стадия	193	43,1		
рубцовая стадия	251	56,0		
передняя стенка	168	37,5		
задняя стенка	280	62,5		

так и случаи мелкоочагового инфаркта, когда на ЭКГ видны лишь отрицательные зубцы Т. В этом случае врач принимал решение о необходимости госпитализации после уточнения данных анамнеза и сравнения записи с предыдущими ЭКГ. Чуть менее чем у половины пациентов очаговые изменения были расценены как подострая стадия ОИМ. Интересно также, что в два раза чаще встречались признаки заднего и задне-диафрагмального ОИМ. Этот странный, на первый взгляд, факт может быть объяснен следующим. При ОИМ передней локализации клиническая картина, как правило, более отчетливая — речь идет о выраженном болевом синдроме, появлении явлений острой сердечной недостаточности, вплоть до развития сердечной астмы и отека легких, нарушении сердечного ритма. Эти больные, как правило, обращаются за медицинской помощью в подстанции скорой и неотложной медицинской помощи и не попадают в острый период заболевания в поле зрения врачей поликлиники. В тех случаях, когда клиническая симптоматика менее выраженная, болевой синдром умеренной интенсивности, больные зачастую обращаются за медицинской помощью участкового врача в районную поликлинику.

Далее нами оценены сроки госпитализации от начала болевого приступа у больных с клиникой ОКС. Было проведено сравнение сроков госпитализации больных с диагнозом ОИМ в 2013 году, когда Интернет-ЭКГ не использовалась и в 2014–2015 гг., когда врачи использовали систему Интернет-ЭКГ (рис. 1).

Видно, что при применении Интернет-ЭКГ увеличивается число больных ОИМ, госпитализированных до 6 часов от начала болевого



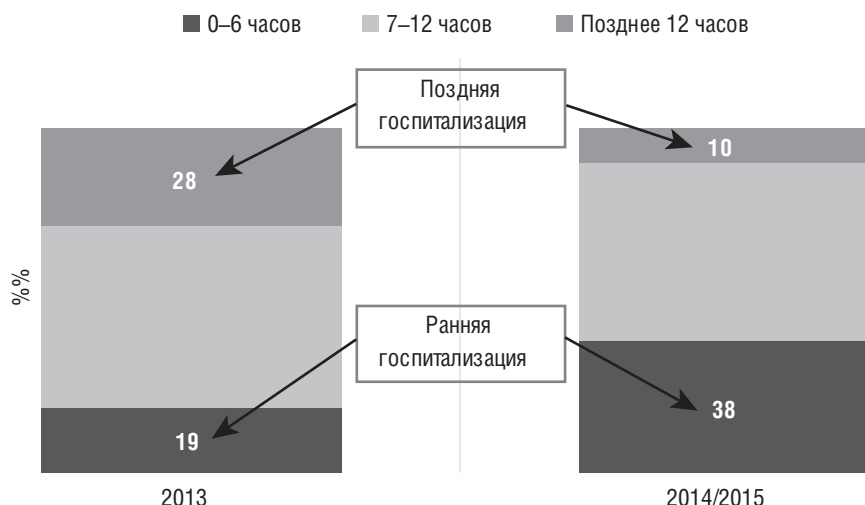


Рис. 1. Сроки принятия решения о госпитализации больных ОИМ в зависимости от использования системы интернет-ЭКГ

синдрома. Таким образом, число госпитализаций в ранние часы возрастает в 2 раза, а число поздних госпитализаций существенно снижается (28% и 10% соответственно, различия достоверны).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Около четверти больных ОИМ госпитализируются в специализированный стационар спустя сутки и более от момента появления клинической симптоматики. Это связано, по-видимому, с несколькими причинами — во-первых, с малосимптомным или атипичным течением болезни, что значительно затрудняет своевременную диагностику ОКС; во-вторых, с отказом части пациентов госпитализироваться без инструментального подтверждения диагноза; в-третьих, с дефектами организации медицинской помощи врачами первого контакта и работы ЭКГ-службы городских поликлиник, ограничение возможностей ЭКГ обследования, существование очереди на ЭКГ. Низкая настороженность населения в плане острой коронарной патологии — сложная проблема, решаемая исключительно путем регулярных и постоянных просветительских проектов — семинаров, разъяснительных бесед, доступностью популярной литературы; этим приходится заниматься врачам и медицинским сестрам поликлиник. В то же время вопросы оснащения амбулаторного звена достаточным количеством необходимой аппаратуры, в первую очередь электрокардиографами, могут быть решены внедрением в практику Интернет-ЭКГ. Наличие такой аппаратуры дает возможность любому

врачу поликлиники на приеме или при посещении больного на дому сразу же, при необходимости, снять поверхностную ЭКГ и незамедлительно получить вполне достоверное автоматическое заключение. Это позволяет определить тактику дальнейшего ведения — необходима ли экстренная госпитализация пациента или он может наблюдаться в амбулаторных условиях. Кроме того, это значительно повышает степень доверия населения к амбулаторной службе города.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баллюзек М.Ф., Бугагин Д.В., Морозова Н.Н. Опыт унификации исследований ЭКГ покоя с использованием облачной технологии для их автоматической интерпретации и хранения в многопрофильной больнице. Медицинский алфавит. 2016; 1 (4): 58–61.
2. Бондарев С.А., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Худякова Н.В. Медикаментозная коррекция метаболических нарушений в миокарде при стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (1): 3–7.
3. Земцовский Э.В., Абдалиева Ч.А., Баллюзек М.Ф., Ким А.В., Морозова Н.Н. Электрокардиограмма покоя в 12-ти общепринятых отведениях. Настоящее и будущее. Российский кардиологический журнал. 2015; 20 (9): 84–7.
4. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6): 2–24.
5. Клубкова И.А., Авдеева М.В., Щеглова Л.В. и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой



- системы у подростков и юношей призывного возраста с брадиаритмиями. Педиатр. 2018; 9 (3): 64–71. DOI: 10.17816/PED9364–71
6. Матус К.М. Первый отечественный портативный 12-канальный телеэлектрокардиограф с облачной обработкой и хранением ЭКГ. Медицинский алфавит. 2015; 3 (14): 17–20. 3
  7. Сулейманова А.Р., Сайфутдинов Р.И., Захаров С.А., Бугрова О.В. Клиническая эффективность реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. Евразийский кардиологический журнал. 2019; S2: 219–20.
  8. Тимофеев Е.В., Абдалиева Ч.А., Земцовский Э.В. Опыт применения Интернет-ЭКГ для оптимизации сроков госпитализации больных острым инфарктом миокарда. Педиатр. 2018; 9 (5): 21–26. DOI: 10.17816/PED9521–26.
  9. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Особенности ЭКГ покоя у юношей с марфаноидной внешностью. University Therapeutic Journal. 2019; 1 (1): 14–20.
- 
- REFERENCES**
1. Ballyuzek M.F., Bugagin D.V., Morozova N.N. Opyt unifikatsii issledovaniy EKG pokoya s ispol'zovaniem oblachnoy tekhnologii dlya ih avtomaticheskoy interpretatsii i hraneniya v mnogoprofil'noy bol'nice [Experience of unification of ECG studies using cloud technology to automatically interpret and store in general hospital]. Medicinskij alfavit publishers. 2016; 1 (4): 58–61. (in Russian)
  2. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Khudyakova N.V. Medikamentoznaya korrektsiya metabolicheskikh narusheniy v miokarde pri stressornoy kardiomiopatii vsledstvie khronicheskogo psikhoe-motsional'nogo perenapryazheniya [Drug correction of metabolic disorders in the myocardium in stress cardiomyopathy of custom psychoemotional overstrain]. Meditsina: teoriya i praktika. 2017; 2 (1): 3–7. (in Russian)
  3. Zemtsovsky E.V., Abdalievа CH.A., Ballyuzek M.F., Kim A.V., Morozova N.N. Elektrokardiogramma pokoya v 12-ti obshcheprinyatykh otvedeniyah. Nas-toyashchee i budushchee [Resting electrocardiography in 12 common leads: the present and the future]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015; 20 (9): 84–7. (in Russian).
  4. Zemtsovskiy E.V., Anastas'eva V.G., Belan Yu.B. et al. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani. Rossiyskie rekomendatsii [Hereditary connective tissue diseases. Russian recommendations]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009; 8 (6): 2–24. (in Russian).
  5. Klubkova I.A., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V. et al. Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy u podrostkov i yunoshey prizyvnoy vozrasta s bradiaritmiyami [Functional state of the cardiovascular system in adolescents and youths of military age with bradyarrhythmias]. Pедиатр. 2018; 9 (3): 64–71. DOI: 10.17816/PED9364-71 (in Russian).
  6. Matus K.M. Pervyj otechestvennyj portativnyj 12-kanal'nyj teleelektrokardiograf s oblachnoj obrabotkoj i hraneniem EKG [The first domestic portable 12-channel electrocardiograph cloud with ECG storage and storage]. Medicinskij alfavit publishers. 2015; 3 (14): 17–20 (in Russian).
  7. Sulejmanova A.R., Sajfutdinov R.I., Zaharov S.A., Bugrova O.V. Klinicheskaya effektivnost' reperfuzionnoy terapii u pacientov s ostrym koronarnym sindromom [Clinical effectiveness of reperfusion therapy in patients with acute coronary syndrome]. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2019; S2: 219–20 (in Russian).
  8. Timofeev E.V., Abdalievа CH.A., Zemtsovsky E.V. Opyt primeneniya Internet-EKG dlya optimizatsii srokov gositalizatsii bol'nyh ostrym infarktom miokarda [Experience using internet-ECG to optimize the patients hospitalization duration with acute myocardial infarction]. Pедиатр. 2018; 9 (5): 21–6 (in Russian).
  9. Timofeev E.V., Zemtsovskiy E.V. Osobennosti EKG pokoya u yunoshey s marfanoidnoy vneshnost'yu [Features of resting ECG in young men with a Marfanoid appearance]. University Therapeutic Journal. 2019; 1 (1): 14–20 (in Russian).

## ДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Юрий Павлович Успенский<sup>1,2</sup>, Юлия Александровна Фоминых<sup>1</sup>,  
Ирина Анатольевна Горбачева<sup>1</sup>, Яна Вячеславовна Соусова<sup>2</sup>,  
Заурбек Хазбиевич Гулунов<sup>2</sup>, Александр Александрович Гнутов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Яна Вячеславовна Соусова — аспирант кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

**РЕЗЮМЕ.** Метаболический синдром (МС) является одним из наиболее важных предикторов целого ряда заболеваний, включая патологию органов пищеварения. В первую очередь в патологический процесс вовлекаются печень, поджелудочная железа, а также кишечник. На данном этапе развития представлений о МС объем знаний о связи патогенетических механизмов весьма ограничен и требует более детального изучения. *Цель исследования:* оценить состояние двигательной функции кишечника и динамику развития моторно-эвакуаторной дисфункции кишечника с нарушением акта дефекации у пациентов с МС. *Материалы и методы:* обследованы 377 пациентов, средний возраст 48,7±11,6 лет. Диагностика МС проводилась на основании критериев, сформулированных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Международной диабетической федерации (IDF). Исследование проводилось в два этапа: отбор пациентов, соответствующих критериям включения, их комплексное обследование и анкетирование по специально разработанной анкете и скрининговым тестам для оценки двигательной функции кишечника; второй — проспективное наблюдение отобранных пациентов на протяжении двух лет. *Обсуждение результатов:* для пациентов с тяжелой степенью ожирения и более ранней манифестацией МС характерно наличие неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы и двигательное расстройство кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов. С течением времени у всех респондентов наблюдалось развитие и прогрессирование патологии моторно-эвакуационной функции с изменением акта дефекации от запоров (констипаций) до поносов (диарей). *Выводы:* течение МС носит этапный характер с постепенной динамикой развития двигательной дисфункции кишечника и вовлечением в патологический процесс всех органов пищеварения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболический синдром, ожирение, двигательная функция кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы.

## BOWEL MOTILITY FUNCTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

© Yury P. Uspenskiy<sup>1,2</sup>, Yulia A. Fominykh<sup>1</sup>, Irina A. Gorbacheva<sup>2</sup>, Iana V. Sousova<sup>2</sup>,  
Zaurbek Kh. Gulunov<sup>2</sup>, Alexander A. Gnutov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2.

**Contact Information:** Sousova Iana Viacheslavaovna — postgraduate student of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

**SUMMARY.** Metabolic syndrome (MtS) is one of the most important predictors of a number of diseases, including digestive tract pathology. The liver, pancreas, and intestines are involved in the pathologic process at first. At this stage of MtS investigation the amount of knowledge about the relationship between pathogenetic mechanisms is very limited and requires the detailed study. *Aim:* to assess the state of intestinal motility function and the dynamics of the development of motility-evacuation intestinal dysfunction with impaired bowel movement in patients with MtS. *Materials and methods:* 377 patients were examined, age was  $48,7 \pm 11,6$  years. Diagnostics of MtS was carried out on the basis of criteria formulated by experts of the Russian Scientific Society of Cardiology (VNOK) and the International Diabetes Federation (IDF). The study was performed in two stages: selection of patients meeting the inclusion criteria, their comprehensive examination and questionnaire according to a special validated questionnaire and screening tests to assess intestinal motility function; the second is a prospective observation of selected patients for two years. *Results and Discussion:* for patients with severe obesity and an early manifestation of MtS, the presences of non-alcoholic pancreatic fatty disease and motor bowel disorder with a violation of the bowel movement as a diarrhea are characteristic. Over time, all respondents observed the development and progression of the pathology of motility evacuation function with a change in the act of defecation from constipation to diarrhea. *Conclusions:* the course of MtS is of a staged nature with a gradual dynamics of the development of motility dysfunction of the intestine and the involvement of all digestive organs in the pathological process.

**KEY WORDS:** metabolic syndrome, obesity, intestinal motor function, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreatic disease.

## ВВЕДЕНИЕ

Гастроэнтерологическая патология, ассоциированная с метаболическим синдромом (МС), оказывает негативное влияние на качество и продолжительность жизни больных. Значимость проблематики МС обозначила перед медицинским сообществом необходимость всестороннего изучения данного вопроса [1, 2, 4, 5]. На данном этапе объём знаний о связи МС с механизмами формирования гастроэзофагорефлюксной болезни (ГЭРБ), стеатоза поджелудочной железы, неалкогольной жировой болезни печени, патологии желчного пузыря и других заболеваний желудочно-кишечного тракта недостаточен для применения в прогностических, профилактических и лечебных целях, что требует продолжения научных изысканий.

Например, профессор Г.Ф. Коротко неоднократно отмечал в своих научных трудах значимость адекватного обеспечения пищеварительными ферментами, в частности энзимами, поджелудочной железы [3]. Согласно двум в равной степени вероятным теориям: вследствие дисфункции  $\beta$ -клеток на фоне инсулинорезистентности и ожирения, а также их истощения в результате токсического действия продуктов цитолиза триглицеридов, чьё содержание повышено у пациентов с МС [6, 7], развивается неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, которая предположительно ассоциирована с расстройством моторно-эвакуа-

торной функции кишечника при диарейном варианте акта дефекации. Отсюда возникает вопрос о правомочности прогностической оценки течения МС на основании данных сохранности двигательной функции кишечника. Ещё меньше информации о взаимосвязи между другими сопряжёнными с МС заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и расстройствами функции кишечника. В данной статье представлены результаты двухлетнего проспективного наблюдения больных с МС, фокус внимания которого сосредоточен на изучении моторно-эвакуаторной функции кишечника и гастроэнтерологической ассоциированной патологии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние двигательной функции кишечника и динамику развития моторно-эвакуаторной дисфункции кишечника с нарушением акта дефекации у пациентов с МС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с разрешениями Локального этического комитета при ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова и Локального этического комитета СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы». В течение пяти лет (с 2013 по 2018 год) осуществлялся отбор паци-

ентов из числа находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в многопрофильном стационаре в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Каждый участник был ознакомлен с протоколом исследования и подписал информированное согласие.

Исследование проводилось в два этапа: первый — отбор пациентов с абдоминальным ожирением, соответствующих сформированным критериям включения, и их комплексное обследование; второй — проспективное наблюдение отобранных пациентов на протяжении двух лет. Следующие условия выступали в качестве критериев включения:

1. Возраст от 29 до 70 лет включительно;
2. Подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании;
3. Диагноз МС, установленный в соответствии с критериями, изложенными специалистами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), абдоминальное ожирение — окружность талии (ОТ)  $>94$  см у мужчин и  $>80$  см у женщин и два из следующих критериев:
  - АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.;
  - повышение уровня триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л;
  - снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП)  $<1,0$  ммоль/л у мужчин;  $<1,2$  ммоль/л у женщин;
  - повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП)  $>3,0$  ммоль/л;
  - гликемия плазмы крови натощак (ГН)  $\geq 6,1$  ммоль/л.

Критерии Международной диабетической федерации (IDF) — ОТ  $\geq 94$  см для мужчин европейской расы и  $\geq 80$  см для европейских женщин и два из следующих критериев:

- АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия;
- ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- снижение концентрации ХС-ЛВП  $<1,0$  ммоль/л у мужчин и  $<1,3$  ммоль/л у женщин или гиполипидемическая терапия;
- ГН — гликемия  $\geq 5,6$  ммоль/л или наличие СД 2 типа.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Наличие любых заболеваний, затрудняющих оценку и обследование пациента:
  - сахарный диабет 1 типа;
  - сахарный диабет 2 типа, компенсированный на фоне пероральной гипогликемической терапии;
  - декомпенсированный сахарный диабет;
  - хроническая сердечная недостаточность;

- острые заболевания инфекционной и неинфекционной природы;
- органическая патология кишечника, в том числе воспалительные заболевания и новообразования кишечника;
- перенесённые острые кишечные инфекции за последний год;
- вирусные гепатиты в анамнезе.

2. Употребление запрещенных препаратов, влияющих на двигательную функцию и микробиоту кишечника.
3. Выраженные интеллектуально-мнестические нарушения.
4. Психические заболевания.
5. Зависимость от алкоголя, наркотических и других фармакологических препаратов.
6. Другие факторы, влияющие на способность следовать протоколу исследования.

Таким образом, число обследованных составило 377 больных, средний возраст —  $48,7 \pm 11,6$  лет (от 29 до 70 лет). В рамках первого этапа исследования при помощи методов объективного обследования, включающего также калиперометрию и антропометрию, лабораторных и инструментальных исследований, подтверждался диагноз МС, определялось наличие ассоциированных с ним состояний и отсутствие критериев невключения. Первичная оценка двигательной функции кишечника выполнялась по специально разработанному опроснику, скрининговым тестам «Циркадианные ритмы сна, сердца и стула», «Здоровье и кишечник». Второй этап представлял собой динамическое наблюдение пациентов в целях оценки клинического течения МС — в период с 2018 по 2020 год каждые полгода проводилось повторное анкетирование респондентов по телефону.

На основании полученных данных в зависимости от наличия или отсутствия моторно-эвакуаторной дисфункции кишечника у больных с МС были сформированы следующие группы исследования:

1. Пациенты без моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации — «без моторно-эвакуаторных нарушений» («Без МЭ нарушений») — 136 человек;
2. Пациенты с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушением акта дефекации по типу запоров — группа «Констипация» (115 человек);
3. Пациенты с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нару-

шением акта дефекации по типу поносов — группа «Диарея» (126 человек).

Полученные данные обработаны в программах StatSoft Statistica 10. Распределение показателей в выборке оценивалось графическим методом и путём применения критерия согласия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение трех групп по количественным шкалам проводилось на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения в формате «М±S». Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критический уровень статистической значимости — 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлено распределение респондентов в выделенных группах по гендерному и возрастному составу. Так как ста-

тистически значимых различий между пациентами не обнаружено, можно сделать вывод, что группы клинически однородны. Отсутствие моторно-эвакуаторных расстройств кишечника было наиболее характерно для мужчин в возрасте 40–49 лет и женщин 29–39 лет. Констипационный вариант нарушений в равной степени наблюдался среди пациентов в возрасте 60–70 лет вне зависимости от пола, а также для женщин от 29 до 39 лет. В группе «Диарея» преобладали лица мужчины в возрасте 40–49 лет и женщины 29–39 лет.

Продолжительность течения МС у респондентов в группе «Диарея» была в среднем, на 3 года больше, чем в группах «Норма» и «Констипация» ( $p < 0,001$ ), что наглядно отражено на рисунке 1.

Несмотря на то, что абдоминальное ожирение было диагностировано у всех респондентов, сравнительный анализ показателей физикального обследования показал наиболее высокие значения массы тела и, соответственно, индекса массы тела (ИМТ), окруж-

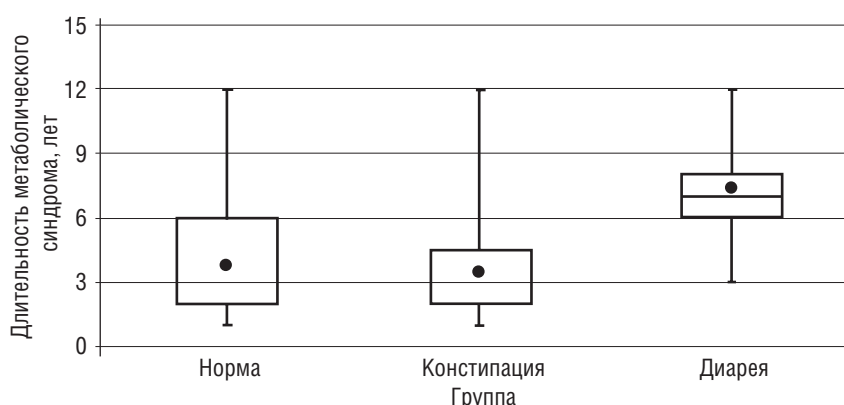


Рис. 1. Продолжительность метаболического синдрома в сформированных группах. Точкой обозначено среднее арифметическое, горизонтальным отрезком — медиана, прямоугольником — внутриквартильный размах, вертикальными отрезками — минимальные и максимальные значения

Таблица 1

Распределение пациентов с метаболическим синдромом по наличию/отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации, n (%)

Группа пациентов с метаболическим синдромом	Пол	Возраст, лет				
		29–39	40–49	50–59	60–70	Итого
Норма	мужчины	15 (4,0)	24 (6,4)	12 (3,2)	12 (3,2)	68 (18,0)
	женщины	15 (4,0)	14 (3,7)	13 (3,5)	10 (2,7)	68 (18,0)
Констипация	мужчины	11 (2,9)	11 (2,9)	13 (3,5)	14 (3,7)	49 (13,0)
	женщины	19 (5,0)	15 (4,0)	13 (3,5)	19 (5,0)	66 (17,5)
Диарея	мужчины	23 (6,1)	26 (6,9)	15 (4,0)	6 (1,6)	70 (18,6)
	женщины	18 (4,8)	12 (3,2)	15 (4,0)	11 (2,9)	56 (14,9)
Всего	мужчины	49 (13,0)	61 (16,2)	45 (11,9)	32 (8,5)	187 (49,6)
	женщины	52 (13,8)	44 (11,7)	41 (10,9)	53 (14,1)	190 (50,4)



Таблица 2

Физикальные данные пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования

Показатель	Группа			Уровень р (df=2)
	Норма	Констипация	Диарея	
Рост, см	170,4±9,6	170,0±10,3	170,8±11,7	0,7793
Масса тела, кг	99,8±15,8	101,6±17,4	108,4±19,6	0,0005
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,4±3,8	34,8±4,0	37,2±5,2	<0,0001
ОЖ, см	110,6±11,3	112,4±12,5	117,4±14,5	0,0006
ОТ, см	106,6±10,2	107,4±11,3	112,2±14,1	0,0052
ОБ, см	105,8±13,5	109,0±14,4	106,8±18,0	0,0844
Индекс ОТ/ОБ	1,0±0,2	1,0±0,1	1,1±0,2	<0,0001

Таблица 3

Диагностические кластеры метаболического синдрома у пациентов в выделенных группах, n (%)

Показатель	Группа			Уровень р (df=2)
	Норма	Констипация	Диарея	
Абдоминальное ожирение	136 (100,0)	115 (100,0)	126 (100,0)	0,1652
Артериальная гипертензия	113 (83,1)	92 (80,0)	119 (94,4)	0,0027
Повышение липопротеидов низкой плотности	35 (25,7)	27 (23,5)	44 (34,9)	0,1058
Понижение липопротеидов высокой плотности	39 (28,7)	40 (34,8)	35 (27,8)	0,4394
Повышение триглицеридов	54 (39,7)	40 (34,8)	100 (79,4)	<0,0001
Нарушение толерантности к глюкозе	56 (41,2)	54 (47,0)	66 (52,4)	0,1917
Сахарный диабет	52 (38,2)	41 (35,7)	41 (32,5)	0,6291

ности живота (ОЖ), талии и индекса соотношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) у лиц, распределённых в группу «Диарея». Наименее выраженное ожирение наблюдалось у больных с нормальной двигательной функцией кишечника (таблица 2). Вышеуказанные различия были статистически значимы ( $p<0,001$ ).

Нарушение толерантности к глюкозе имело место примерно у половины всех обследованных — в среднем у 46,9% случаев, при этом приблизительно у трети больных был диагностирован сахарный диабет — в среднем 35,5% всей когорты опрошенных.

Частота выявления артериальной гипертензии была выше у обследованных в группе «Диарея»: в 94,4% случаев против 80,0–83,1% в группах «Констипация» и «Норма» соответственно ( $p<0,01$ ). Более высокие уровни триглицеридов также отмечались у пациентов с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника и нарушением акта дефекации по типу поносов — 79,4% респондентов против 34,8–39,7% в группах «Констипация» и «Норма» ( $p<0,001$ ). Повышенный уровень ЛПНП и

пониженный уровень ЛПВП имел место примерно у трети всей когорты больных (в среднем 28,0% и 30,4% больных соответственно). Описанные результаты представлены в таблице 3.

Встречаемость коморбидной патологии с вовлеченностью органов пищеварения различалась у пациентов в зависимости от состояния моторно-эвакуаторной функции кишечника и акта дефекации (таблица 4).

Неалкогольная жировая болезнь печени была диагностирована у 39,7% обследованных в группе «Норма», напротив, выявляемость данной патологии среди респондентов группы «Диарея» и «Констипация» составила 83,3 и 99,2% случаев соответственно. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы отмечалась у 100% представителей группы «Диарея», у четверти представителей группы «Норма» (26,5%) и практически отсутствовала в группе «Констипация» (13,0%). Различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p<0,001$ .

Доля ГЭРБ составила 18,8% от числа всех обследованных, при этом наблюдалась у

Таблица 4

Коморбидная гастроэнтерологическая патология при метаболическом синдроме  
у пациентов исследуемых групп, n (%), M±S

Показатель	Группа			Уровень p (df=2)
	Норма	Констипация	Диарея	
Продолжительность метаболического синдрома, годы	3,8±2,8	3,5±2,6	7,4±1,8	<0,0001
Неалкогольная жировая болезнь печени	54 (39,7)	114 (99,2)	105 (83,3)	0,0023
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	36 (26,5)	15 (13,0)	126 (100,0)	<0,0001
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	25 (18,4)	31 (27,0)	14 (11,1)	0,0068
Язвенная болезнь	31 (22,8)	26 (22,6)	12 (9,5)	0,0076
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (желчного пузыря/сфинктера Одди)	27 (19,9)	26 (22,6)	21 (16,7)	0,0809
Билиарный сладж	15 (11,0)	12 (10,4)	15 (11,9)	0,9352
Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит	7 (5,1)	26 (22,6)	1 (0,8)	0,0487
Желчнокаменная болезнь. Состояние после холецистэктомии	7 (5,1)	14 (12,2)	4 (3,2)	0,0430
Дивертикулы толстой кишки	1 (0,7)	18 (15,7)	1 (0,8)	0,0220
Полипы толстой кишки	2 (1,5)	12 (10,4)	0 (0,0)	0,0012

Таблица 5

Прогрессирование метаболического синдрома у пациентов в сформированных группах  
при проспективном наблюдении, n (%)

Показатель	Группа			Уровень p (df=2)
	Норма	Констипация	Диарея	
Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров	22 (16,2)	0 (0)	0 (0)	0,0291
Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов	0 (0)	11 (9,6)	0 (0)	0,0376

27,0% респондентов из группы «Констипация» и у 11,1% опрошенных из группы «Диарея». Анамнестические данные, свидетельствующие о наличии язвенной болезни, отмечались преимущественно в группах «Норма» и «Констипация» — у 22,6–22,8% пациентов (в среднем в 22,7% случаев) и значительно реже в группе «Диарея» — у 9,5% больных (в среднем 18,3%).

С большей частотой в группе «Констипация» встречались желчнокаменная болезнь (ЖКБ) с хроническим калькулезным холециститом (у 22,6% опрошенных) и состояние после холецистэктомии в течении ЖКБ (у 12,2% больных) — против в 0,8 и 3,2% случаев в группе «Диарея» и у 5,1% обследованных из группы «Норма» ( $p<0,05$ ). Схожее распределение отмечалось в отношении дивертикулов и полипов толстой кишки, которые выяв-

лялись у пациентов группы «Констипация» в 15,7 и 10,4% случаев, соответственно. Различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p=0,0012$ ).

Во всех трех группах исследования с одинаковой частотой встречались дисфункциональные расстройства билиарного тракта — в среднем у 19,7% респондентов (16,7–22,6% случаев), и билиарный сладж — в среднем у 11,1% (10,4–11,9%) случаев.

Двухлетнее проспективное наблюдение позволило проследить следующую динамику изменения двигательных расстройств кишечника с патологией акта дефекации: за указанный период времени нарушение по типу запоров развилось только у пациентов в группе «Норма» в 16,2% случаев, в группе «Констипация» у 9,6% пациентов отмечалось расстройство моторно-эвакуаторной функции по

типу поносов. Описанные результаты наглядно представлены в таблице 5.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании состояния двигательной функции кишечника пациентов с МС можно охарактеризовать следующим образом: пациенты с двигательным расстройством кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов, как правило, имеют более тяжёлую степень ожирения и, как следствие, раннюю манифестацию МС. Для всех больных характерно формирование и этапное прогрессирование моторно-эвакуационной дисфункции с изменением акта дефекации от развития запоров (констипаций) до поносов (диареи) с постепенным вовлечением в патологический процесс всех органов пищеварения.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Булатова Е.М., Бутко П.В., Шабалов А.М. Нарушение пищевого поведения как предиктор ожирения и метаболического синдрома: возможна ли профилактика? Педиатр. 2019; 3: 57–61. DOI: 10.17816/PED10357-61.
2. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. University Therapeutic Journal. 2020; 1: 6–15.
3. Коротко Г.Ф. Дуоденальное сопряжение панкреатической экзокреции и эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011; 1: 11–8.
4. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. Санкт-Петербург, 2003.
5. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. University Therapeutic Journal. 2019; 1: 84–101.
6. Szczepaniak L.S., Victor R.G., Mathur R. et al. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to b-Cell Dysfunction in Humans. Diabetes Care. 2012; 11: 2377–83.
7. Yu T.-Y., Wang Ch.-Y. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. Journal of Diabetes Investigation. 2017; 8: 735–47.

## REFERENCES

1. Bulatova E.M., But'ko P.V., Shabalov A.M. Narushenie pishchevogo povedeniya kak prediktor ozhireniya i metabolicheskogo sindroma: vozmozhna li profilaktika? [Eating disorders as a predictor of obesity and metabolic syndrome: is prevention possible?] Pediatr. 2019; 3: 57–61. DOI: 10.17816/PED10357-61 (in Russian).
2. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskie paralleli [Microbiota, Human Intelligence and Metabolic Syndrome: Pathogenetic Parallels]. University Therapeutic Journal. 2020; 1: 6–15.
3. Korot'ko G.F. Duodenal'noe sopryazhenie pankreaticheskoy ekzokrecii i evakuatornoj deyatel'nosti gastroduodenal'nogo kompleksa. [Duodenal conjugation of pancreatic exocrine secretion and evacuation activity of the gastroduodenal complex]. Rossijskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2011; 1: 11–8 (in Russian).
4. Stroeve Yu.I., Churilov L.P., Bel'gov A.Yu., Chernova L.A. Ozhirenie u podrostkov [Obesity in adolescents]. Sankt-Peterburg, 2003 (in Russian).
5. Fominykh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.Kh. Komorbidnost' pri metabolicheskom sindrome: reshennye i nereshennye voprosy [Comorbidity in Metabolic Syndrome: Resolved and Unresolved Issues]. University Therapeutic Journal. 2019; 1: 84–101 (in Russian).
6. Szczepaniak L.S., Victor R.G., Mathur R. et al. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to b-Cell Dysfunction in Humans. Diabetes Care. 2012; 11: 2377–83.
7. Yu T.-Y., Wang Ch.-Y. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. Journal of Diabetes Investigation. 2017; 8: 735–47.

## КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТЕНЦИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ: КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ

© Ирина Анатольевна Горбачева<sup>1</sup>, Юлия Александровна Фоминых<sup>1</sup>,  
Юлия Анатольевна Сычева<sup>1</sup>, Юлия Ринатовна Куликова<sup>1</sup>,  
Сабир Насреддинович Мехтиеv<sup>1</sup>, Алексей Николаевич Соколов<sup>2</sup>,  
Владислав Андреевич Ивановский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>2</sup> Медицинский центр А.Н. Соколова. 199155, Санкт-Петербург, пр. Кима, 11.

**Контактная информация:** Юлия Анатольевна Сычева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: Sichova66@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** Полиморбидность современного пациента часто ассоциирована с хронической персистенцией иммунотропной инфекции, такой как герпесы 4, 5, 6, 7 типов. Запрограммированная этими вирусами супрессия снижает общую сопротивляемость организма, вызывает синдром «хронической усталости», подавляет противоонкологический надзор. Однако носительство герпес-вирусной инфекции до сих пор не только не квалифицируется как заболевание, но и не рассматривается как фактор риска формирования коморбидной патологии, требующей терапевтического сдерживания. *Цель исследования.* Обосновать назначения противовирусной терапии у коморбидных больных с хронической персистенцией иммунотропных герпесов с оценкой ее эффективности. *Материалы и методы.* Проведено простое открытое сравнительное исследование, в которое были включены пациенты с полиморбидной патологией на фоне установленной хронической персистенции иммунотропной герпес-вирусной инфекции: 30 больных, часто и длительно болеющих (ч.д.б.) инфекционными заболеваниями, страдающих множественными хроническими очагами инфекции (I группа наблюдения) и 30 онкологических больных с IV стадией процесса (II группа наблюдения). В работе была проведена сравнительная оценка количественных и функциональных показателей субпопуляций иммунокомпетентных клеток интерферонового статуса, оценена эффективность противогерпетической терапии рекомбинантными препаратами интерферонов. *Результаты.* У всех 100% коморбидных больных обеих групп наблюдения были выявлены серологические признаки носительства герпесов 1, 2, 3, 4, 5, 6 (высокий уровень специфических иммуноглобулинов в разных сочетаниях). Иммунологический статус типичный для пациентов I группы, характеризовался недостаточностью NK- и В-клеточных звеньев иммунитета на фоне лимфо-моноцитоза крови. Пациенты II группы отмечались тотальной иммуносупрессией со склонностью к лимфопении крови, что следует расценивать как признак онко-риска при герпес-вирусном носительстве. Проведение противовирусной терапии с применением рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов сопровождалось восполнением дефицита ресурсов системы интерферона и динамикой восстановления баланса в иммунной системе, что приводило к улучшению субъективного самочувствия больных и повышению их сопротивляемости к инфекции. *Выводы.* Выдвинуто предположение о том, что одним из факторов коморбидной заболеваемости является иммунодефицитное состояние, индуцированное хронической персистенцией герпес-вирусной инфекции. Применение полицитокиновой терапии рекомбинантными препаратами интерферона улучшает состояние пациентов и повышает эффективность их лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коморбидность, герпетическая инфекция, иммуносупрессия, рекомбинантные препараты интерферона.

## COMORBIDITY IN CHRONIC PERSISTENCE OF HERPETIC INFECTION: INTEGRATED APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS

© Irina A. Gorbacheva<sup>1</sup>, Yulia A. Fominykh<sup>1</sup>, Yulia A. Sycheva<sup>1</sup>, Yulia R. Kulikova<sup>1</sup>,  
Sabir N. Mekhtiev<sup>1</sup>, Alexey N. Sokolov<sup>2</sup>, Vladislav A. Ivanovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

<sup>2</sup> Medical Center A.N. Sokolova. 199155, St. Petersburg, Kima pr., 11

**Contact information:** Julia A. Sycheva — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: Sichova66@mail.ru

**SUMMARY.** The polymorbidity of a modern patient is often associated with chronic persistence of an immunotropic infection, such as herpes types 4, 5, 6, 7. The suppression programmed by these viruses reduces the body's overall resistance, causes the syndrome of «chronic fatigue», and suppresses anti-cancer surveillance. However, the carriage of herpes virus infection is still not only not qualified as a disease, but is not considered as a risk factor for the formation of comorbid pathology requiring therapeutic containment. The *purpose of the study* was to justify the appointment of antiviral therapy in comorbid patients with chronic persistence of immunotropic herpes with an assessment of its effectiveness. *Materials and methods.* A simple open comparative study was carried out, in which patients with polymorbid pathology were included against the background of established chronic persistence of immunotropic herpes virus infection: 30 patients, often and for a long time (ill) with infectious diseases suffering from multiple chronic foci of infection (I observation group) and 30 cancer patients with stage IV of the process (observation group II). A comparative assessment of quantitative and functional indicators of subpopulations of immunocompetent cells of interferon status was carried out, the effectiveness of antiherpetic therapy with recombinant interferon preparations was evaluated. *Results.* All 100% comorbid patients of both observation groups showed serological signs of carriage, herpes 1, 2, 3, 4, 5, 6 (high level of specific immunoglobulins in different combinations). The immunological status is typical for group I patients, characterized by insufficiency of NK- and B-cell immunity links against the background of blood lymphocytic monocytosis. Group II patients were noted for total immunosuppression with a tendency to blood lymphopenia, which should be regarded as a sign of cancer risk in herpes virus carriage. Carrying out antiviral therapy using recombinant alpha and gamma interferons was accompanied by filling in the deficiency of the resources of the interferon system and the dynamics of restoring the balance in the immune system, which led to an improvement in the subjective well-being of patients and an increase in their resistance to infection. *Conclusions.* It has been suggested that one of the factors of comorbid morbidity is the immunodeficiency state induced by the chronic persistence of herpes virus infection. The use of polycytokine therapy with recombinant interferon preparations improves the condition of patients and increases the effectiveness of their treatment.

**KEY WORDS:** comorbidity, herpetic infection, immunosuppression, recombinant interferon preparations.

### ВВЕДЕНИЕ

Изучение механизмов формирования коморбидности у современного пациента становится одним из наиболее актуальных направлений научных исследований в медицине [11]. Несостоятельность узко специализированных подходов к курации полиморбидных больных требует применения принципов интегративной медицины с направленностью лечебно-профилактических мероприятий на

общие для сочетанной патологии звенья этиологии и патогенеза [4, 11, 17].

Достижения последних лет медицинской науки свидетельствуют об определяющей роли системно действующих механизмов воспаления и нарушений иммунореактивности организма в заболеваемости населения [4, 7, 8, 9, 10, 15]. К числу таких факторов риска справедливо относятся хронические очаги инфекции разной локализации, ассоциированные с хронической персистенцией герпе-



тической инфекции [2, 5, 10, 12]. Особую опасность представляет носительство иммунотропных видов герпесов, таких как цитомегаловирус (5 тип-СМV), вирус Эпштейна–Барр (4 тип — EBV), 6, 7 типы человеческого герпеса вируса (HHV 6, 7), формирующих прогрессирующий иммунологический дисбаланс. Вирус-индуцированные вторичные иммунодефицитные состояния хронизируют и множат в организме очаговую инфекцию, способствуют процессам аллергизации и аутоенсибилизации, приводят к онкогенезу [1, 3, 6, 7, 10].

Ассоциированность множественной внутренней патологии с герпетической инфекцией требует изменения отношения к персистенции вирусов герпеса как к патогенетически незначимому фактору. Назрела насущная необходимость определить место противовирусных мероприятий в профилактике и лечении коморбидной патологии.

**Целью исследования** явилось обоснование назначения противовирусной терапии у коморбидных больных с хронической персистенцией иммунотропных герпесов с оценкой ее эффективности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 60 пациентов с клиническими признаками вторичного иммунодефицитного состояния: 30 коморбидных пациентов часто и длительно болеющих (ч.д.б.) инфекционными заболеваниями (респираторными инфекциями, обострением хронических очагов инфекции ЛОР-органов, полости рта, урогенитальной зоны) в возрасте от 35 до 60 лет, 18 женщин и 12 мужчин (I группа наблюдения) и 30 онкологических больных в возрасте от 42 до 65 лет, 14 женщин и 16 мужчин с IV стадией заболевания после повторных курсов полихимио- и лучевой терапии по поводу рака молочной железы, рака предстательной железы, рака прямой и сигмовидной кишки с метастазами в легкие, печень, кости скелета, не подлежащие, по решению курирующих врачей-онкологов, повторным курсам специфического противоопухолевого лечения (II группа наблюдения). У всех больных были установлены серологические признаки хронической персистенции герпетической инфекции разных типов. Иммуноглобулины Gк антигенам CMV, EBV, HHV6 значительно превышали допустимые для иммунологической памяти уровни показателей. Признаки одновременной персистенции нескольких типов герпесов были обнару-

жены у 27 больных I группы (90%) и у всех 100% больных II группы наблюдения.

Наблюдавшиеся респонденты подвергались тщательному терапевтическому обследованию, направленному на интегральную оценку состояния пациентов.

Лабораторное обследование, кроме стандартных клинических и биохимических анализов, включало определение показателей сывороточного интерферона и активности индукции  $\alpha$  и  $\gamma$  интерферонов, а также исследование иммунограммы крови с определением количественных показателей Т и В лимфоцитов и их субпопуляций (CD 3, 4, 8, 16+56, 19, 25; NK-клеток), иммуноглобулинов А, М, G, Е, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Кроме того, оценивали функциональную активность иммунокомпетентных клеток: реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ)-спонтанную и с митогенами конковалин А и ФГА, фагоцитарную активность клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы (МФС).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка интерферонового статуса больных позволила установить не только количественную недостаточность альфа- и гамма-интерферона, но и дефицит индукционной активности, при этом степень подавления системы интерферона статистически значимо преобладала у наиболее тяжелого контингента онкобольных II группы наблюдения (табл. 1).

Изучение особенностей в группах больных с клинической картиной вторичных иммунодефицитных состояний выявило особенности, характерные для каждой клинической модели иммунодефицита, сложившегося в условиях хронической персистенции иммунотропных герпес-вирусов. Так, для ч.д.б. пациентов I группы были свойственны лимфоцитоз периферической крови (мононуклеары составляли более 50% лейкоцитарного состава), при этом уровни натуральных киллеров (CD16+CD56), В-клеточное звено иммунитета (CD 19) были резко снижены (табл. 2). Статистически значимо ниже уровня нормы были и функциональные показатели РТМЛ, фагоцитарной активности клеток МФС.

В отличие от пациентов I группы онкобольные (II группа наблюдения) характеризовались тотальным количественно-функциональным иммунодефицитом, сохраняя лишь тенденцию к повышению цитотоксических CD 8-лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 1

Показатели системы интерферона у пациентов с клиническими симптомами вторичного иммунодефицитного состояния

Показатели	У инфекционных ч.д.б. (кг/мг)		У онкологических больных (кг/мг)		Норма (кг/мг)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Интерферон альфа: спонтанный	0,07±0,01*	2,5±0,05	0,03±0,005*,**	1,9±0,07***	3,0±1,2
индуцированный	1,04±0,05*	5,3±0,7	0,75±0,01*,**	1,7±0,05***	6,5±2,7
Интерферон гамма: спонтанный	0,68±0,01*	5,7±0,5	0,32±0,01*,**	2,9±0,9***	7,0±3,1
индуцированный	1468±32*	4735±35	920±17*,**	2100±30***	3807±1900

\* — достоверность отличия от нормы,  $p<0,01$ ; \*\* — достоверность отличия показателей в группах наблюдения,  $p<0,01$ ; \*\*\* — достоверность отличия от исходного показателя,  $p<0,01$ /

Таблица 2

Иммунологические показатели у пациентов с клиническими симптомами вторичного иммунодефицитного состояния

Показатели	У инфекционных ч.д.б.		У онкологических больных		Норма
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Лейкоциты	$(4,5\pm0,3)\times10^9/\text{л}$	$(4,4\pm0,1)\times10^9/\text{л}$	$(4,0\pm0,1)\times10^9/\text{л}$	$(4,2\pm0,2)\times10^9/\text{л}$	$(6,5\pm1,9)\times10^9/\text{л}$
Лимфоциты	$(42\pm3)\%$ *	$(40\pm5)\%$	$(24\pm2,5)\%$ **	$(25\pm3,0)\%$	$(28\pm3,7)\%$
Моноциты	$(8,2\pm1,8)\%$	$(8,5\pm1,5)\%$	$(5,5\pm1,5)\%$	$(8,7\pm2,5)\%$	$(7,5\pm1,2)\%$
Кластеры дифференцировки CD CD3	$(2,8\pm0,1)\times10^9/\text{л}$ *	$(2,9\pm0,1)\times10^9/\text{л}$	$(1,8\pm0,2)\times10^9/\text{л}$ **	$(1,9\pm0,3)\times10^9/\text{л}$	$(1,6\pm0,3)\times10^9/\text{л}$
CD3+CD4	$(0,8\pm0,1)\times10^9/\text{л}$ *	$(1,2\pm0,2)\times10^9/\text{л}$	$(0,5\pm0,07)\times10^9/\text{л}$ *,**	$(1,2\pm0,5)\times10^9/\text{л}$	$(1,15\pm0,05)\times10^9/\text{л}$
CD3+CD8	$(1,5\pm0,2)\times10^9/\text{л}$ *	$(0,8\pm0,1)\times10^9/\text{л}$	$(1,2\pm0,1)\times10^9/\text{л}$ *	$(0,8\pm0,1)\times10^9/\text{л}$ ***	$(0,65\pm0,01)\times10^9/\text{л}$
CD4/CD8	1,90±0,09	3,6±0,1***	0,420±0,05*,**	1,50±0,2***	1,75±0,2
CD19	$(0,02\pm0,005)\times10^9/\text{л}$ *	$(0,03\pm0,005)\times10^9/\text{л}$	$(0,02\pm0,007)\times10^9/\text{л}$	$(0,15\pm0,01)\times10^9/\text{л}$ ***	$(0,22\pm0,08)\times10^9/\text{л}$
CD16+CD56	$(0,01\pm0,002)\times10^9/\text{л}$ *	$(0,02\pm0,001)\times10^9/\text{л}$	$(0,01\pm0,001)\times10^9/\text{л}$ *	$(0,18\pm0,001)\times10^9/\text{л}$ ***	$(0,27\pm0,02)\times10^9/\text{л}$
Реакция торможения миграции лейкоцитов: спонтанная миграция	$(0,7\pm0,10)$ у.е.*	$(1,5\pm0,10)$ у.е.***	$(0,5\pm0,09)$ у.е.*	$(0,9\pm0,05)$ у.е.***	$(3,65\pm0,5)$ у.е.
С митогеном для Т — кл. кон А	$(23\pm1,2)\%$ *	$(32\pm1,5)\%$ ***	$(18\pm1,5)\%$ *,**	$(32\pm2,7)\%$ ***	$(57,5\pm4,5)\%$
С митогеном для Т — кл. ФГА	$(18\pm0,7)\%$ *	$(22\pm0,1)\%$ ***	$(15\pm0,5)\%$ *,**	$(30\pm2,5)\%$ ***	$(40\pm9)\%$
Фагоцитарная активность клеток МФС фагоцитарное число	$(15\pm1,3)\%$ *	$(20\pm1,5)\%$ ***	$(9\pm0,7)\%$ *,**	$(21\pm1,5)\%$ ***	$(52\pm12)\%$
Фагоцитарный индекс	$(1,8\pm0,1)$ у.е.*	$(2,5\pm0,3)$ у.е.***	$(1,2\pm0,1)$ у.е.*,**	$(2,7\pm0,3)$ у.е.***	$(4,1\pm0,7)$ у.е.

\* — достоверность отличия от нормы,  $p<0,01$ ; \*\* — достоверность отличия показателей в группах наблюдения,  $p<0,01$ ; \*\*\* — достоверность отличия от исходного показателя,  $p<0,01$ .

Установленная в исследовании ассоциативная связь коморбидной патологии с инфицированием герпес-вирусами разных популяций иммунокомпетентных клеток, в том числе и

продуцирующих интерфероновые белки, приводит к пониманию необходимости освобождения иммунных клеток от вирусов для восстановления их функций в жизнеобеспечении.

Интерфероновый дефицит определяет показания для применения рекомбинантных препаратов альфа- и гамма-интерферонов с целью противовирусной терапии и иммунореабилитации [13, 14]. Протокол лечения для ч.д.б. пациентов I группы предусматривал постепенное увеличение дозы интерферонов в течение 10–14 дней инъекционной терапии. Признаком эффективности лечения являлось повышение температуры, симптомов кратковременно проявлявшейся интоксикации как реакции организма на гибель вирусов.

Учитывая угрожающий прогноз для жизни у онкологических больных, интерфероновая терапия для них была усилена применением полицитокининового подхода с использованием рекомбинантных факторов с сочетанной противовирусной и противоопухолевой активностью. Особого внимания в этом отношении заслуживает инновационный препарат Рефнот, представляющий собой гибрид фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и альфа-тимозина. Мультимодалный противоопухолевый, противовирусный широкий антибактериальный, иммуностимулирующий и иммунореабилитирующий эффекты были показаны в многоцентровых клинических исследованиях в конце XX века [16, 19]. Синергический и потенцированный противовирусный эффект, особенно против герпесов, был показан и при совместном применении Рефнота, гамма-и альфа-интерферонов [18, 20].

Контрольное обследование больных через месяц после проведения интерфероновой терапии (в I группе наблюдения) и применения комбинации рекомбинантных альфа, гамма-интерферонов Рефнота (во II группе наблюдения) показало восстановление ресурсов интерферонового статуса у всех больных I группы и у 21 больного (70%) II группы (табл. 2). У ч.д.б. пациентов в иммунограммах была отмечена статистически значимая тенденция ( $p < 0,01$ ) к нарастанию пула циркулирующих NK-клеток (CD 16+CD56), и В-лимфоцитов (CD19), а также активация функциональных показателей иммунологической компетентности, таких как РТМЛ и фагоцитоз клеток МФС (табл. 2).

Клинически пациенты обеих групп отмечали значительное улучшение: повышалась толерантность к физическим нагрузкам, исчезали миалгии и артралгии, головная боль, возрастала двигательная и социальная активность больных, стабилизировался их вес, регрессировала психоэмоциональная подавленность. Онкобольные настойчиво проявляли

комплаентность к повторным курсам терапии, в которых безусловно нуждались.

Контроль эффективности санации от вирусов, проведенный через 1 месяц после интерфероновой терапии, не выявил вирусного присутствия в крови ПЦР-методом, однако более консервативный серологический показатель специфических к герпесам иммуноглобулинов G не только достоверно не уменьшился, но и увеличился у части пациентов (на 10–20%) — у 9 больных I группы (30%) и у 5 больных II группы (17%). Это были пациенты с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди, деформацией желчного пузыря, с компрометированным аллергологическим анамнезом. Возможно, выведение вирусов из иммунокомпетентных и других клеток сделало их генетический материал более доступным для распознавания иммунной системой. Нельзя исключить и существование у больных затруднения по элиминации накапливающихся иммунологических шлаков. Это суждение подтверждали сохранявшиеся повышенные показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови этих пациентов (в I группе наблюдения  $145 \pm 25$  у.е. и  $175 \pm 30$  у.е. — во II группе наблюдения, при норме менее 95 у.е.), а также IgE (в I группе наблюдения  $178 \pm 3,2$  у.е. и  $150 \pm 5,5$  у.е. во II группе наблюдения, при норме — менее 100 у.е.).

С целью эфферентной терапии таким пациентам были проведены по 2 курса энтеросорбции препаратом Зостерин-ультра 60% — по 10 дней утром и вечером с повторением через 10 дней. В результате, уровни ЦИК и IgE статистически значимо снизились при повторном контроле через месяц: до  $92 \pm 5,2$  у.е. и  $105 \pm 12$  у.е. — в I группе больных и до  $110 \pm 5,0$  у.е. ЦИК,  $92 \pm 15$  у.е. IgE во второй группе, соответственно ( $p < 0,01$ ). За время наблюдения у больных отсутствовали аллергические проявления: пациенты продолжали отмечать улучшение общего самочувствия и качества жизни. Через 3 месяца после интерфероновой терапии при контрольном исследовании IgG, специфических для ранее обнаруженных вирусов, их показатели были достоверно ниже исходных ( $p < 0,01$ ), хотя все еще не достигали уровня нормы.

## Выводы

1. Хроническая персистенция иммунотропных вирусов формирует разные клинические модели иммунодефицитных состояний: снижение барьерных функций к инфек-

ции сопровождается дефицитом NK- и В-клеточного звеньев иммунитета, функциональной недостаточностью иммунокомпетентных клеток на фоне реактивного лимфоцитоза периферической крови. Развитие онкогенеза сопровождается достоверно ( $p < 0,01$ ) более выраженным количественно-функциональным угнетением системы иммунитета. Отсутствие лимфоцитоза в крови при герпес-вирусном носительстве является прогностически онко-настораживающим фактором.

2. Хроническая персистенция CMV, EBV, HHV6 сопровождается выраженной недостаточностью резервов системы интерферона с недостаточностью как альфа-, так и гамма интерферонов.

3. Применение рекомбинантных препаратов альфа — и гамма-интерферонов для восполнения дефицита системы интерферона решает проблему иммунологической реабилитации пациентов с герпес-вирусным носительством. В случае развития онкопатологии, ассоциированной с хронической персистенцией иммунотропных герпесов, наиболее эффективно сочетанное применение рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов совместно с гибридом TNF- $\alpha$  и тимозин-альфа цитокинов (рефнотом).

4. У пациентов с нарушениями желчеоттока и функции пищеварения, с признаками аллергии и нарушения процессов эфференции, применение противогерпетической интерфероновой терапии требует контроля динамики в крови герпес-специфических IgG для решения вопроса о необходимости последующей эфферентной поддержки при отсутствии их снижения. Энтеросорбция (с применением комплексного препарата Зостерин-ультра 60%) позволяет решить проблемы выведения иммунологических шлаков из организма после противогерпетического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии. 2013; 78 (4): 4–9.
2. Баранова И.П., Коннова О.А., Керимова Ж.Н. Цитомегаловирусная инфекция. Учебное пособие для врачей (послевузовское профессиональное образование). Пенза, 2008: 82.
3. Бибик Е.Ю., Романенко Д.В., Решетило Н.В., Хоменко А.В., Шипилова Н.В., Алиева А.А. Роль органов иммунной системы в метаболическом синдроме. ГЗ Луганский государственный медицинский университет, 2014; 12 (4): 111–6.
4. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Сычева Ю.А., Михайлова О.В., Силина Э.С. Патогенетическая роль воспалительных заболеваний пародонта в формировании полиморбидной патологии. Маэстро стоматология. 2013; 2 (50): 5–8.
5. Запольский М.Э. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцированные заболевания. Дерматология та венерология. 2012; 3 (57): 24–32.
6. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. Мечникова, СПб.; 2006: 94.
7. Исаков В.А., Исаков Д.В. Айсилниекс О.В. Перспективы местной терапии больных рецидивирующей герпетической инфекцией. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017; 1 (18): 51–6.
8. Касихина Е.И., Глазко И.И., Чекмарев А.С. Герпетическая инфекция: механизмы латентности и реактивации. Возможности управления. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 12 (1): 75–80.
9. Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Архив внутренней медицины. 2016; 1 (27): 13–9.
10. Неверов В.А., Васильев В.В., Демиденко Т.П. Герпесвирусные инфекции, вызываемые нейротропными вирусами (hsv-i, — II и VZV) часть II. Российский семейный врач. 2017; 2: 29–38.
11. Парцерняк С.А. Преждевременное старение, полиморбидность и интегративность медицины: направление решений и действий. СПб, Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018: 332.
12. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Иммунный ответ при вирусных инфекциях. СПб, 1998: 69.
13. Хахалин Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций. Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск; 1997: 32–57.
14. Ходак Л.А., Книженко О.В., Захарченко Н.М. Герпес-вирусные заболевания. Международные медицинский журнал. 2003; 3: 103–6.
15. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И. Факторы иммуносупрессии при различных патологиях. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 4: 103–11.
16. Bentler B., Cerami A. The biology of cachectin/ TNF- $\alpha$  — a primary mediator of the host response. Annu.Rev. Immunol. 1988; 7: 625–55.
17. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Y., Sycheva Y.A. The personified approach to treatment of polymorbid patients with inflammatory diseases of parodont. May 31-st., 2015 EPMA-World Congress 2015, abstract.
18. Feduchi E., Alonso M.A., Carrasco L. Human gamma interferon and tumor necrosis factor exert a syner-



gistic blockade on the replication of herpes simplex virus. *I. Virol.* 1989; 63 (3): 1354–9.

19. Havell E.A. Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance. *I. Immunol.* 1989; 143 (9): 2894–9.
20. Imanishi I., Lke H., Yamada A. Inhibitoris effect of interfereons and tumor necrosis factor on syncytium formation by fovine leukemia virus. *C.R. Seances Sol. Biol. Fel.* 1987; 18 (16): 722–6.

## REFERENCES

1. Aznabaeva L.F., Aref'eva N.A. Immunologicheskie aspekty khronicheskogo tonzillita [Immunologic aspects of chronic tonsillitis]. *Vestnik otorinolaringologii.* 2013; 78 (4): 4–9. (in Russian)
2. Baranova I.P., Konnova O.A., Kerimova Zh.N. Tsitomegalovirusnaya infektsiya. [Cytomegalovirus infection]. *Uchebnoe posobie dlya vrachei (poslevuzovskoe professional'noe obrazovanie).* Penza, 2008: 82. (in Russian)
3. Bibik E.Yu., Romanenko D.V., Reshetilo N.V., Khomenko A.V., Shipilova N.V., Alieva A.A. Rol' organov immunnoi sistemy v metabolicheskom syndrome [Role of organs of immune system in metabolic syndrome]. *GZ Luganskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet,* 2014; 12 (4): 111–6. (in Russian)
4. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Yu., Sycheva Yu.A., Mikhailova O.V., Silina E.S. Patogeneticheskaya rol' vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta v formirovaniy polimorbidnoi patologii [Pathogenetic role of inflammatory diseases of parodont in pathogenesis of polymorbid pathology]. *Maestro stomatologiya publishers.* 2013; 2 (50): 5–8. (in Russian)
5. Zapol'skii M.E. Vliyanie gerpeticheskoi infektsii na razvitiye somaticheskoi patologii [Influence of herpetic infection on the development of somatic pathology]. *Gerpes-indutsirovannyye zabolevaniya. Dermatologiya ta venerologiya.* 2012; 3 (57): 24–32. (in Russian)
6. Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Gerpesvirusnaya infektsiya [Herpesvirus infection]. *Rekomendatsii dlya vrachei. Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya im. Mechnikova, Sankt-Peterburg.* 2006: 94. (in Russian)
7. Isakov V.A., Isakov D.V., Aizsilnieks O.V. Perspektivy mestnoi terapii bol'nykh retsidiviruyushchei gerpeticheskoi infektsiei [Prospects for local therapy of patients with recurrent herpetic infection]. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye.* 2017; 1 (18): 51–6. (in Russian)
8. Kasikhina E.I., Glazko I.I., Chekmarev A.S. Gerpeticheskaya infektsiya: mekhanizmy latentnosti i reaktivatsii. *Vozmozhnosti upravleniya [Herpetic infection: mechanisms of latency and reactivation. Control capability]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2014; 12 (1): 75–80. (in Russian)
9. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Sovremennyye predstavleniya ob infektsii, vyzvannoi virusom gerpesa cheloveka 6 tipa [Modern ideas about infection caused by the human herpes virus type 6]. *Arkhiv» vnutrennei meditsiny.* 2016; 1 (27): 13–9. (in Russian)
10. Neverov V.A., Vasil'ev V.V., Demidenko T.P. Gerpesvirusnye infektsii, vyzyvayemye neirotegmental'notropnymi virusami (hsv-i,— II i VZV) chast' II [Herpesvirus infections caused by neurosegmentalnotropic viruses (hsv-i,— II and VZV) part II]. *Rossiiskii semeinyi vrach.* 2017; 2: 29–38. (in Russian)
11. Partsernyak S.A. Prezhdevremennoe starenie, polimorbidnost' i integrativnost' meditsiny: napravleniye reshenii i deistvii [Premature aging, polymorbidity and integrativity of medicine: direction of decisions and actions]. *Sankt-Peterburg, Izdatel'stvo SZGMU im. I.I. Mechnikova,* 2018: 332. (in Russian)
12. Romantsov M.G., Ershov F.I. Immunnyi otvet pri virusnykh infektsiyakh [Immune response in viral infections]. *Sankt-Peterburg,* 1998: 69. (in Russian)
13. Khakhalin L.N. Patogeneticheskoe obosnovaniye i printsipy profilaktiki i lecheniya gerpesvirusnykh infektsii. *Neizvestnaya epidemiya: gerpes [Pathogenetic justification and principles of prevention and treatment of herpesvirus infections. Unknown epidemic: herpes]. Smolensk,* 1997: 32–57. (in Russian)
14. Khodak L.A., Knizhenko O.V., Zakharchenko N.M. Gerpes-virusnye zabolevaniya [Herpesvirus diseases]. *Mezhdunarodnye meditsinskii zhurnal.* 2003; 3: 103–6. (in Russian)
15. Churina E.G., Novitskii V.V., Urazova O.I. Faktory immunosupressii pri razlichnykh patologiyakh [Immunosuppression factors in various pathologies]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2011; 4: 103–11. (in Russian)
16. Bentler B., Cerami A. The biology of cachectin/ TNF-alfa — a primary mediator of the host response. *Annu. Rev. Immunol.* 1988; 7: 625–55.
17. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Y., Sycheva Y.A. The personified approach to treatment of polymorbid patients with inflammatory diseases of parodont. *May 31-st., 2015 EPMA-World Congress 2015, abstract.*
18. Feduchi E., Alonso M.A., Carrasco L. Human gamma interferon and tumor necrosis factor exert a synergistic blockade on the replication of herpes simplex virus. *I. Virol.* 1989; 63 (3): 1354–9.
19. Havell E.A. Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance. *I. Immunol.* 1989; 143 (9): 2894–9.
20. Imanishi I., Lke H., Yamada A. Inhibitoris effect of interfereons and tumor necrosis factor on syncytium formation by fovine leukemia virus. *C.R. Seances Sol. Biol. Fel.* 1987; 18 (16): 722–6.



УДК 616.11/14-02+616.15-006.6]-084-053.8+615.28+616.127-008.1+618.19-006.55-08-06+621.384+615.849.5

## ВЫЯВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

© Виктор Николаевич Федорец<sup>1</sup>, Ирина Владиславовна Вологодина<sup>2</sup>,  
Разифа Мидхатовна Жабина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий  
имени академика А.М. Гранова Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

**Контактная информация:** Виктор Николаевич Федорец — доктор медицинских наук, профессор кафедры  
факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

**РЕЗЮМЕ.** Предупреждение кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы имеет особое значение в связи с непосредственным лучевым воздействием на сердце. Несмотря на растущую обеспокоенность кардиологов по поводу отдаленных осложнений от лучевой терапии (ЛТ), непосредственное воздействие на этапе проведения этого метода изучено недостаточно. *Цель исследования:* Выявление и оценка бессимптомных аритмий с применением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ) на этапе проведения ЛТ у женщин с раком левой молочной железы. *Материалы и методы:* Обследовано 68 женщин без тяжелой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы на этапе проведения 3D конформной лучевой терапии. Средний возраст 53,6±4,6 лет (95% ДИ: 46,8–69,3). Всем пациенткам на предшествующих этапах была проведена мастэктомия по Маддену с последующей терапией доксорубицином. Обследование включало регистрацию ЭКГ, ХМ и ЭХОКГ. *Результаты:* По результатам ХМ ЭКГ аритмии были выявлены у 63 (92,6%) больных. После окончания ЛТ достоверно увеличилось количество пациенток с частой наджелудочковой экстрасистолей по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,032$ ). Доля пациенток с непатологическими желудочковыми нарушениями сердечного ритма после завершения ЛТ уменьшилась за счет увеличения числа пациенток с патологическими желудочковыми нарушениями (ЖЭ II–IVa градации). При отсутствии снижения сократимости у 16 (23,5%) пациенток выявлена бессимптомная диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. *Заключение:* Проведение холтеровского мониторирования ЭКГ позволяет выявить у женщин с раком левой молочной железы на этапе проведения ЛТ в большом проценте случаев нарушения эктопической активности как предсердий, так и желудочков. Результаты исследования указывают на важность диагностической информации, полученной с помощью ХМ для выработки персонализированного подхода к дальнейшей профилактике и лечению аритмий как проявления кардиотоксичности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак молочной железы, кардиотоксичность, аритмия, лучевая терапия.

## DETECTION AND EVALUATION OF ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH LEFT BREAST CANCER AT THE STAGE OF RADIATION THERAPY

© Victor N. Fedorets<sup>1</sup>, Irina V. Vologdina<sup>2</sup>, Razifa M. Zhabina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies  
197758, Saint-Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str. 70.

**Contact information:** Victor N. Fedorets — MD, PhD, professor of faculty therapy named after prof. V.A. Valdmana.  
E-mail: victor.fedorets@gmail.com

**SUMMARY.** Prevention of cardiovascular complications in women with left breast cancer is particular importance in connection with direct radiation exposure to the heart. Despite the growing concern of cardiologists about long-term complications from radiotherapy (RT), the direct effects at the stage of this method have not been studied enough. *Purposes and tasks:* Detection and evaluation of asymptomatic arrhythmias using daily Holter ECG monitoring (HM) at the stage of RT in women with left breast cancer. *Materials and methods:* 68 women without a history of severe cardiovascular disease with HER2neu negative cancer of the left breast at the stage of 3D conformal radiotherapy were examined. Mean age  $53.6 \pm 4.6$  years (95% CI: 46.8–69.3). All patients at the previous stages were carried out mastectomy Madden followed by therapy with doxorubicin. The examination included ECG registration, HM and echocardiography. *Results:* according to the results of HM ECG arrhythmias were detected in 63 (92.6%) patients. After the end of RT, the number of patients with frequent supraventricular extrasystole significantly increased compared to the baseline level ( $p=0.032$ ). The proportion of patients with non-pathological ventricular arrhythmias after completion of LT decreased due to an increase in the number of patients with pathological ventricular disorders (grade II–IVA). In the absence of contractility reduction in 16 (23.5%) patients asymptomatic restrictive type of diastolic dysfunction of was revealed. *Conclusion:* Holter monitoring allows to detect in a large percentage of cases of violation of atria and ventricles ectopic activity in women with left breast cancer at the stage of LT. The results of the study indicate the importance of diagnostic information obtained with the help of HM for the development of a personalized approach to the further prevention and treatment of arrhythmias as a manifestation of cardiotoxicity.

**KEY WORDS:** breast cancer, cardiotoxicity, arrhythmia, radiotherapy.

## ВВЕДЕНИЕ

Персонализированный подход к лечению онкологических больных на современном этапе предполагает помимо лечения основного заболевания комплекс лечебно-профилактических мер по предупреждению побочных эффектов от проводимой противоопухолевой терапии. Кардиологическая токсичность (кардиотоксичность) является одним из самых частых и прогностически неблагоприятных осложнений противоракового лечения [5, 20, 7, 9]. Нарушения сердечного ритма входят в число девяти основных категорий сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения [18, 19]. Согласно данным отечественной и международной статистики рак молочной железы среди женщин является в настоящее время наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием и ведущей причиной смерти [6, 12]. Предупреждение кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы имеет особое значение в связи с непосредственным лучевым воздействием на сердце [2, 16, 14]. Несмотря на растущую обеспокоенность кардиологов по поводу отдаленных осложнений от ЛТ, до настоящего времени непосредственное воздействие на этапе проведения этого метода изучено недостаточно. В то же время на ранних сроках выявления кардиотоксичности эффективность лечения намного

выше [13]. Согласно имеющимся рекомендациям проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ) показано только больным с установленными нарушениями сердечного ритма [11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление и оценка нарушений ритма сердца, протекающих бессимптомно, с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ на этапе проведения лучевой терапии у больных раком левой молочной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 68 женщин среднего и пожилого возраста с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы на этапе проведения 3D конформной лучевой терапии на ложе левой молочной железы СОД 39 Гр (эквивалентна 48 Гр. обычного фракционирования) без тяжелой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Пациентки были отобраны методом случайной выборки из общего числа госпитализированных больных. Перед включением все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст составил  $53,6 \pm 4,6$  лет (95% ДИ: 46,8–69,3). Всем пациенткам на предшествующих этапах была про-

ведена мастэктомия по Маддену с последующей терапией доксорубицином в кумулятивной дозе, не превышающей 360 мг/м<sup>2</sup>. Всем пациенткам проводилась стандартная ЭКГ покоя в 12 отведениях, односуточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и эхокардиография (ЭХОКГ). Анализировались желудочковые (ЖНРС) и наджелудочковые (НЖНРС) нарушения ритма сердца [10]. ЭХОКГ проводилась на аппарате Vivid 7 (Dimension Pro, Германия). Согласно имеющимся рекомендациям для оценки ФВ использован двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона. Признаком кардиотоксичности считалось снижение ФВ ЛЖ на >10% от исходного уровня или до значения меньше нижней границы нормы (<50%) [15]. Проводилась оценка диастолической функции, в том числе тип трансмитрального кровотока [17]. Пациентки были обследованы до начала и сразу после окончания проведения ЛТ. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA) с применением параметрического и непараметрического анализа. Для количественных признаков при нормальном распределении были рассчитаны среднearифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Результаты представлены в виде M±SD. Если изучаемые признаки не имели нормального распределения, результаты представляли в виде Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25 и Q75 — 1-й и 3-й квартили соответственно. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Сравнение качественных параметров проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, р-двустороннего критерия Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. У большинства обследованных пациенток имелась наследственная отягощенность (сердечно-сосудистая патология у ближайших родственников). Около 30% пациенток страдали артериальной гипертензией I–II стадии. Полученные результаты соответствуют данным распространенности

Таблица 1

Некоторые клинические характеристики больных

Характеристика пациентов	Обследованные пациентки (n=68)
Возраст, лет M±SD	53,6±4,6
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (31,2)
Систолическое АД мм рт. ст., M±SD	139,5±4,3
Диастолическое АД мм рт.ст., M±SD	83,4±4,6
ИБС Стенокардия напряжения II Ф.К., n (%)	8 (11,8)
Повышенный уровень общего холестерина, n (%)	32 (48)
Уровень холестерина моль/л, M±SD	6,1±2,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ME (Q0,25; Q0,75)	31,6 (29,4;36,3)
Абдоминальное ожирение n (%)	9 (13,2)
СД 2 типа, n (%)	18 (26,4)

повышенного АД на территории Российской Федерации (РФ) по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ [8].

Стабильная стенокардия напряжения на уровне II ФК имела лишь у 11,8% обследованных женщин. Частота встречаемости гиперхолестеринемии и повышенного ИМТ (ожирение I–II степени) соответствовало среднестатистическому [1]. Встречаемость сахарного диабета 2 типа была выше по сравнению с результатами распространенности на территории РФ по результатам исследования ЭССЕ-РФ [8].

ЭКГ исследование позволило выявить одиночную предсердную и желудочковую экстрасистолию у 15 (22,16%) больных. По результатам ХМ ЭКГ аритмии были выявлены у 63 (92,6%) пациентов. В таблице 2 представлена характеристика желудочковых аритмий, выявленных с помощью ХМ ЭКГ.

В связи с тем, что в исследование не включались пациентки с тяжелой кардиоваскулярной патологией, перед проведением лучевой терапии патологических ЖНРС в 66,2% случаев по результатам ХМ ЭКГ зарегистрировано не было. После окончания проведения ЛТ доля пациенток без ЖНРС и с ЖЭ I градации, которая не является патологической, достоверно уменьшилась за счет увеличения числа пациенток с патологическими желудочковыми нарушениями сердечного ритма (ЖЭ II–IVa градации). Достоверного увеличения встречаемости ЖНРС IVb и V градации не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Характеристика НЖНРС представлена в таблице 3. До начала лечения НЖНРС отсут-

Таблица 2

## Характеристика желудочковых нарушений ритма сердца

Градация ЖЭ	Количество больных до ЛТ (n=68)	Количество больных после окончания ЛТ (n=68)	$\chi^2$ с поправкой Йетса на непрерывность	Достоверность различий (p)
Без ЖЭ n (%)	26 (38,2)	13 (19,1)	6,165	0,015
I градация n (%)	19 (27,9)	4 (5,9)	12,628	0,001
II градация n (%)	11 (16,2)	21 (30,9)	4,14	0,046
III градация n (%)	4 (5,9)	12 (17,6)	4,72	0,037
IVa градация n (%)	2 (2,9)	9 (13,2)	5,21	0,031
IVб градация n (%)	5 (7,4)	7 (10,3)	0,367	0,565
V градация n (%)	1 (1,4)	2 (2,9)	0,347	0,622

Таблица 3

## Характеристика наджелудочковых нарушений ритма сердца

Вид НЖНРС	Количество больных до ЛТ (n=68)	Количество больных после окончания ЛТ (n=68)	$\chi^2$ с поправкой Йетса на непрерывность	Достоверность различий (p)
Без НЖНРС n (%)	23 (33,8)	18 (26,4)	0,477	0,456
Редкая ОПЭС n (%)	33 (48,5)	19 (27,9)	5,26	0,015
Частая ОПЭС n (%)	2 (2,9)	9 (13,2)	3,561	0,032
ППЭС n (%)	7 (10,3)	13 (19,1)	1,466	0,157
ГПЭС n (%)	2 (2,9)	5 (7,3)	0,602	0,441
ПФП n (%)	1 (1,5)	4 (5,8)	0,831	0,212

ствовали у трети (33,8%) больных. После окончания ЛТ количество больных без НЖНРС уменьшилось, однако различие по сравнению с исходными данными не достигло уровня достоверности ( $p > 0,05$ ).

Редкая ОПЭС встречалась до лечения довольно часто (48,5%). После окончания ЛТ выявление редкой ОПЭС уменьшилась за счет увеличения частой ОПЭС. Достоверно увеличилось количество пациенток с частой ОПЭС по сравнению с исходным уровнем ( $p = 0,032$ ).

При проведении ЭХОКГ у 8 (11,7%) пациенток были выявлены фиброзные изменения в миокарде левого желудочка как следствие проведенной химиотерапии. Снижения ФВ ЛЖ на  $>10\%$  от исходного уровня или до значения меньше нижней границы нормы ( $<50\%$ ) после окончания проведения ЛТ выявлено не было. У 16 (23,5%) пациенток выявлена бессимптомная хроническая сердечная недостаточность в виде диастолической дисфункции с замедлением расслабления ( $E/A < 1$ ). Клинически у этих женщин имелись сахарный диабет 2 типа и ожирение. После проведения ЛТ количество больных с нарушенным расслаблением миокарда увеличилось до 27 (39,7%),

выявлено достоверное различие по сравнению с исходным уровнем ( $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность 3,401,  $p = 0,045$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на то, что нарушения ритма сердца рассматриваются как осложнение противораковой терапии наряду с дисфункцией миокарда, ИБС и патологией клапанов, а также нередко бывают причиной смерти больных раком молочной железы, до настоящего времени проблеме аритмий у больных, получающих противораковое лечение, не уделяется достаточного внимания [4, 20]. В настоящем исследовании дана оценка представленности и структуры аритмий у женщин с раком левой молочной железы по данным ХМ среднего и пожилого возраста. Нарушения ритма сердца, в том числе бессимптомные, были выявлены в 63% случаев, в то время как проведение ЭКГ исследования позволяло выявить НЖНРС и ЖНРС лишь в 15% случаев. Сопоставление выявленных нарушений ритма с клинико-anamnestическими данными заставляет проявлять большую настороженность в плане возможности выявления нарушений



сердечного ритма у больных ожирением, сахарным диабетом и увеличением возраста. Эти факторы риска являются общими как для кардиологических, так и для онкологических заболеваний [1, 3, 20]. Наиболее важным результатом данной работы мы считаем выявление увеличения частоты встречаемости некоторых видов аритмий после окончания проведения лучевой терапии. Патологическую основу аритмий сложно связать с морфологическим ремоделированием левых камер сердца, так как по данным ЭХОКГ у обследованных женщин отсутствовали выраженные изменения в виде снижения систолической функции, однако отмечалось нарастание диастолической дисфункции. Достоверное увеличение частоты встречаемости аритмий требует углубленного обследования для исключения ранней кардиотоксичности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение ХМ ЭКГ позволяет выявить у женщин с раком левой молочной железы на этапе проведения лучевой терапии в большом проценте случаев нарушения как предсердий, так и желудочковой эктопической активности. Результаты исследования указывают на важность диагностической информации, полученной с помощью ХМ ЭКГ для выработки персонализированного подхода к дальнейшей профилактике и лечению аритмий как проявления кардиотоксичности.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бойцов С.А., Погосова Г.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Вологодина И.В., Жабина Р.М. Оценка возрастных особенностей риска кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы при сохраненной фракции выброса на этапе проведения химиолучевой терапии. Кардиология. 2019; 59 (7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573
- Вологодина И.В., Жабина Р.М., Коротова Л.И., Красильникова Л.А., Маслокова Е.А., Майстренко Д.Н., Хальчицкий С.Е., Станжевский А.А., Савельева А.В., Коротов О.В. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2018; 64 (4): 470–7.
- Вологодина И.В., Минько Б.А., Федорец В.Н. Бессимптомные нарушения сердечного ритма у больных злокачественными новообразованиями различной локализации старших возрастных групп. Клиническая больница. 2013; 4 (1): 41–2.
- Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017; 3: 145–154. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
- Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018; 64 (5): 578–91.
- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11 (4): 258–66.
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 411. DOI: 10.15829/1728-8800-014-6-4-11.
- Насыров Р.А., Шрамко А.Д. Экспрессия антигена вируса лейкоза коров в ткани рака молочной железы. Педиатр. 2019; 10 (3): 71–4. DOI: 10.17816/PED10371-74.
- Тихоненко В.М., Тулинцева Т.Э., Лышова О.В., Шубик Ю.В., Земцовский Э.В., Реева С.В. Нарушения ритма и проводимости сердца у здоровых лиц. Вестник аритмологии. 2018; 91: 11–20.
- Bovelli D., Platariots G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guideline Ann. oncol. 2010. 21 (5): 277–82. DOI: 10.1093/annonc/mdq200.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics. 2018. CA A Cancer Journal for Clinicians Now 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Cardinale D., Stivata F., Cipolla C.M. Oncologic therapies associated with cardiac toxicities: how to minimize the risks. Expert Review of Anticancer Therapy. 2019; 19 (5): 359–74. DOI: 10.1080/14737140.2019.1596804.
- Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., Jelic S., Gorbunova V., Mrcic-Krmpotic Z., Berzins J., Nagykálnai T., Wigler N., Renard J., Munier S., Weil C., Central Eastern E., Israel Pacitaxel Breast Cancer Study G. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase iii multicenter trial. Journal of Clinical Oncology. 2001; 19 (6): 1707–15.



15. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. of the American Society of Echocardiography*. 2005; 18 (12): 1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
16. Meltem N.A. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. NY. 2013: 322.
17. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2008; 10 (2): 165–93. DOI: 10.1093/ejechocard/jep00726.
18. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf.* 2015; 38: 129–52.
19. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (24): 2231–47.
20. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (36): 2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- mioluchevoj terapii: sovremennoe sostoyanie problem [Cardiovascular complications in oncological patients at stage of chemoradiotherapy: actual position of the problem]. *Voprosy onkologii*. 2018; 64 (4): 470–7. (in Russian).
4. Vologdina I.V., Zhabina R.M. Ocenka vozrastnyh osobennostej riska kardiovaskulyarnykh oslozhnenij u zhenshchin s rakom levoj molochnoj zhelezy pri sohranennoj frakcii vybrosa na etape provedeniya himioluchevoj terapii [Age characteristics of risk cardiovascular complications in women with left breast cancer with preserved ejection fraction at the stage of chemotherapy and radiotherapy.] *Kardiologiya*. 2019; 59 (7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573. (in Russian).
5. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Va syuk Yu.A. Sovremennyy vzglyad na kardiotsichnost' himioterapii onkologicheskikh zabolevanij, vkluchayushchej antratsiklinovye antibiotiki [Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2017; (3): 145–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. (in Russian).
6. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dinamika zabolevaemosti zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami i smertnosti ot nih v Rossii [Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia]. *Voprosy onkologii*. 2018; 64 (5): 578–91. (in Russian).
7. Imyanitov E.N. Nasledstvennyy rak molochnoj zhelezy [Hereditary breast cancer]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11 (4): 258–66. (in Russian).
8. Muromceva G.A., Koncevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. Rasprostranennost' faktorov riska neinfekcionnykh zabolevanij v rossijskoj populyacii v 2012–2013gg. rezul'taty issledovaniya ESSE-RF. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of EC-CD-RF]. *Kardiovaskularnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.7 (in Russian).
9. Nasyrov R.A., Shramko A.D. Ekspressiya antigena virusa leykoza korov v tkani raka molochnoy zhelezy [Expression of bovine leukemia virus antigen in breast cancer tissue.]. *Pediatr* [Pediatrician]. 2019; 10 (3): 71–4. DOI: 10.17816/PED10371-74 (in Russian).
10. Tikhonenko V.M., Tulintseva T.E., Lyshova O.V., Shubic Yu.V., Zemtsovsky E.V., Reeva S.V. Narusheniya ritma i provodimosti serdca u zdorovykh lic. [Cardiac arrhythmias in healthy subjects]. *Vestnik aritmologii*. 2018; 91: 11–20. (in Russian).
11. Bovelli D., Platariots G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guideline

## REFERENCES

1. Boitsov S.A., Pogoseva G.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A. Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. Rossijskie nacional'nye rekomendacii [Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: org/10.15829/1560-4071-6-7-122. (in Russian).
2. Vologdina I.V., Minko B.A., Fedorets V.N. Bessimptomnye narusheniya serdechnogo ritma u bol'nykh zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami razlichnoj lokalizacii starshih vozrastnykh grupp [Asymptomatic cardiac arrhythmias in patients with malignant neoplasms of various localization in older age groups]. *Kardiologiya*. 2013; 4 (1): 41–2. (in Russian).
3. Vologdina I.V., Zhabina R.M., Korytova L.I., Krasil'nikova L.A., Maslyukova E.A., Majstrenko D.N., Hal'chickij S.E., Stanzhevskij A.A., Savel'eva A.V., Korytov O.V. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya u onkologicheskikh bol'nykh na etape provedeniya hi-

- Ann. oncol. 2010. 21 (5): 277–82. DOI: 10.1093/annonc/mdq200.
12. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics. 2018. CA A Cancer Journal for Clinicians Now 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
  13. Cardinale D., Stivata F., Cipolla C.M. Oncologic therapies associated with cardiac toxicities: how to minimize the risks. Expert Review of Anticancer Therapy. 2019; 19 (5): 359–74. DOI: 10.1080/14737140.2019.1596804.
  14. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., Jelic S., Gorbunova V., Mroczek-Krmpotic Z., Berzins J., Nagykálnai T., Wigler N., Renard J., Munier S., Weil C., Central Eastern E., Israel Pacitaxel Breast Cancer Study G. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase iii multicenter trial. Journal of Clinical Oncology. 2001; 19 (6): 1707–15.
  15. Meltem N.A. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. NY. 2013: 322.
  16. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2008; 10 (2): 165–93. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jep00726.
  17. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. Drug Saf. 2015; 38: 129–52.
  18. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. Recommendations for Chamber Quantification: A Reort from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. J. of the American Society of Echocardiography. 2005; 18 (12): 1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
  19. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2016; 37 (36): 2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
  20. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53 (24): 2231–47.

УДК 616.9-092-005+611.018.74+612.434+616.15-008.1+616.2-008(089)

## РОЛЬ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ — КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОПРОСА И ВКЛАД ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УЧЕНЫХ В ЕГО ИЗУЧЕНИЕ

© *Андрей Сергеевич Галенко, Дмитрий Владимирович Захаров,  
Кристина Александровна Лосева*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Андрей Сергеевич Галенко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** Эндотелий как важнейший регуляторный и эндокринный орган, осуществляющий координацию и оптимальное протекание различных метаболических и физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе, в последние годы является объектом пристального изучения отечественных и зарубежных ученых. Изучение физиологии и функционального состояния эндотелия необходимо для решения проблем профилактики, диагностики и лечения большинства заболеваний внутренних органов, в первую очередь, при патологии сердечно-сосудистой системы. Проведен анализ литературных данных, позволивший проследить этапы открытия и изучения эндотелия, его важнейших функций. Особо отмечен вклад отечественных ученых (В.А. Вальдмана, М.В. Яновского), ранее незаслуженно остававшихся в тени внимания научной общественности, стоявших у самых истоков изучения функций эндотелия, предложивших пробы, ставшие предшественниками других диагностических способов оценки эндотелиальной дисфункции. Проведен анализ наиболее важных функций эндотелия, таких как регуляция адгезии лейкоцитов, сосудистого тонуса, ангиогенеза, контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе и воспалительных процессах. Обозначена роль веществ, секретируемых эндотелием и опосредующих выполнение вышеперечисленных функций. Проанализировав роль эндотелия в регуляции различных процессов, можно сказать, что эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других органов и систем человеческого организма. Дальнейшее детальное исследование структурного и функционального состояния эндотелия остается одним из основных направлений фундаментальной кардиологии, расширяющим возможности диагностики, профилактики, а также немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. Все это поможет прояснить «белые пятна» патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндотелий, история изучения эндотелия, эндотелиальная функция, эндотелиальная дисфункция.

## THE ROLE AND FUNCTIONS OF THE ENDOTHELIUM — A BRIEF DESCRIPTION OF THE ISSUE AND THE CONTRIBUTION OF RUSSIAN SCIENTISTS TO ITS STUDY

© *Andrey S. Galenko, Dmitry V. Zakharov, Kristina A. Loseva*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Andrey S. Galenko — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman. E-mail: asgalenko@mail.ru

**SUMMARY.** Endothelium is the most important regulatory and endocrine body that coordinates and optimizes various metabolic and physiological processes in the cardiovascular system. Recent years endothelium has been the subject of the intense study by domestic and foreign scientists. The study of physiological and functional conditions of endothelium is important for solving the problems of prevention, diagnosis and treatment of various pathology of the cardiovascular system. Literature analysis was made that allowed to follow stages of discovery and study of endothelium and its important functions. Highlighted the contribution of Russian and Soviet scientists (V.A. Valdman, M.V. Yanovsky), previously underestimated by the scientific community, in studying of the endothelium, development of tests that have become precursors of another diagnostic methods for assessing endothelial dysfunction. Carried out the analysis of such important functions of the endothelium as regulation of white blood cells adhesion, vascular tone, angiogenesis, control of platelets adhesion and aggregation, involvement in fibrinolysis and inflammatory processes. The role of substances secreted by endothelium and mediating the performance of the above functions is indicated. By the analysis of the role of the endothelium in regulatory processes, it can be said that endothelial dysfunction is a key link in the pathogenesis of many diseases, especially in the cardiovascular system. Further detailed studies of the structural and functional conditions of the endothelium remains one of the main directions of the fundamental cardiology, expanding the possibilities of diagnosis, prevention, as well as non-pharmacological and pharmacological correction of endothelial dysfunction. All of that will help us to improve our knowledge in pathogenesis of cardiovascular diseases.

**KEYWORDS:** endothelium; endothelial studying history; endothelial function; endothelial dysfunction.

## ВВЕДЕНИЕ

Современную кардиологию как науку уже невозможно себе представить без изучения эндотелия в качестве важнейшего регуляторного и эндокринного органа, осуществляющего координацию и оптимальное протекание различных метаболических и физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Нарушение функционального состояния эндотелия, или эндотелиальная дисфункция, лежит у самых истоков сердечно-сосудистого континуума, итогом которого является развитие сердечной недостаточности и смерть пациента [20]. Ученые всего мира пытаются найти ключ к регуляции процессов, протекающих на поверхности и внутри эндотелиоцитов, чтобы решить проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4, 9, 10]. Студентам медицинских вузов с самых первых этапов обучения говорят о важном значении эндотелия в клинической практике, и, пожалуй, не осталось в наше время врача, который не был знаком с его важнейшей ролью в патогенезе заболеваний внутренних органов.

Но так было далеко не всегда. Еще каких-то 25–30 лет назад вряд ли кто-то из практикующих врачей слышал и задумывался о важнейшей роли эндотелия и о присущих ему функциях, а сами эндотелиоциты боль-

шинство считало всего лишь внутренней выстилкой сосудов, не играющей сколь-нибудь важного значения.

## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ ЕГО ИЗУЧЕНИЯ

Эндотелий — клеточная выстилка поверхности кровеносных, лимфатических сосудов и эндокарда. Впервые термин “эндотелий” был предложен в 1865 году швейцарским анатомом, гистологом и эмбриологом Вильгельмом Гисом (Wilhelm His Sr.), который подробно изучал клетки, выстилающие «внутренние полости» организма. В то время существовало другое понятие, описывающее выстилку внутренних оболочек — «ложный (или ненастоящий) эпителий». Но именно термин, предложенный Вильгельмом Гисом, наиболее четко и лаконично давал представление о недостаточно изученных на тот период клетках. Он обнаружил, что эти клетки отличаются от клеток-производных эндо- и эктодермы, о чем Вильгельм Гис подробно описал в своем труде «Оболочки и полости организма». Он выделял такие отличительные особенности эндотелиальных клеток как прозрачность, неспособность к дальнейшим изменениям и участию в процессах роста, а также отсутствие секреторной и барьерной функции. Несмотря на то, что многие представления

Гиса о характерных признаках эндотелия пересмотрены, его работы и исследования положили основу для дальнейшего изучения строения и функций эндотелиальных клеток [7].

Французский врач-анатом и гистолог Луи-Антони Ранвье (фр. Louis-Antoine Ranvier) в 1874 году предложил трактовать эндотелий как любой однослойный плоский эпителий, независимо от его происхождения. Такая интерпретация термина «эндотелий» сохранялась до 30-х годов XX в. [11].

Исследования австралийского фармаколога и патолога Говарда Флори (Howard Florey) позволили наиболее детально и подробно изучить строение и функции эндотелия. В своей работе (The endothelial cell, 1966) Флори описывает особенности транспорта молекул через стенки эндотелия, участие внутриклеточных caveol в трансмембранном переносе веществ, дает характеристику межэндотелиальным клеточным соединениям, их реакции на воспаление и действие вазоактивных веществ, описывает структуру и роль базальных мембран, указывает на участие эндотелиальных клеток в воспалительном процессе, а также их роль в формировании начальных фаз развития атеросклероза [11, 21]. Работы и результаты исследований Флори послужили основой для формирования такого важного понятия как эндотелиальная дисфункция.

Но, отдавая заслуженную дань всемирно известным западным ученым, ни в коем случае не следует забывать наших соотечественников, вклад которых науку не менее значим, однако в силу определенных исторических причин не столь хорошо известен широкому научному сообществу.

#### **ИСТОРИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УЧЕНЫХ В ОСОЗНАНИИ РОЛИ И ЗНАЧЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ**

Еще в 1922 году Михаил Владимирович Яновский, профессор кафедры Диагностики и общей терапии Военно-медицинской академии, разработал теорию «периферического сердца», согласно которой сосудистая сеть является гемодинамическим фактором, способствующим периферической гемокрикуляции, по сути, предвосхитив идею автономной вазорегулирующей функции эндотелия [6].

Огромный вклад в изучение эндотелия внес один из учеников М.В. Яновского, знаменитый выпускник Императорской военно-медицинской академии Виктор Александрович Вальдман — основатель и первый заведующий кафедрой факультетской терапии

Ленинградского педиатрического медицинского института. В его работах (1933) появляется первое упоминание об эндокардите как заболевании всего эндотелиального аппарата сердца и сосудов. В.А. Вальдман описывал эндотелий сосудов как арену, где происходит первое столкновение макроорганизма с микробами. Изучая патологию сосудов, Виктор Александрович в 1936 году предложил эндотелиальную баночную пробу — метод выявления гиперэргического набухания эндотелия сосудов (эндотелиоза), ставшую предшественником других диагностических способов оценки эндотелиальной дисфункции.

Капилляроскопические пробы, широко применяемые В.А. Вальдманом в экспериментах, подтверждали функциональную активность капилляров. В 1960 году в своей работе «Сосудистый тонус. Лимфатический, капиллярный, венозный» В.А. Вальдман утверждал, что сосудистая сеть представляет собой «важнейший гемодинамический фактор, не менее важный и совершенный, чем сердце» [2]. Выделив группу симптоматических, или вторичных, артериальных гипертензий, В.А. Вальдман отметил нервную регуляцию капилляров, но еще тогда ученый указывал на наличие и гуморального характера регуляции, по сути, предвосхищая открытие эндотелиальных вазорегулирующих факторов, обнаруженных десятилетиями позднее.

Указывая наиважнейшую роль сосудов, в своей актовой речи «Вопросы сосудистой патологии» 24 февраля 1964 года В.А. Вальдман отмечал, что «сосудистая сеть — это не примитивное «периферическое сердце», но и не грубая пассивная сеть трубопроводов. Это сложный орган, чрезвычайно тонко, дифференцированно и в совершенстве действующий, разносящий все энергетические ресурсы ко всем точкам тела. От состояния и функции сосудистых стенок, от их реактивности зависит жизнедеятельность наших органов и всего организма в целом».

Уже тогда В.А. Вальдман выявил закономерности, которые послужили основой изучения функций и факторов, выполняемых и секретируемых эндотелием. Ученый отмечал, что сосудистая сеть играет важную активную, но более дифференцированную роль в гемодинамике, чем сердечный мотор, регулируя приток и отток крови к данной области. По мнению В.А. Вальдмана, сосудистая сеть периферического тела по сравнению с сосудистой сетью органов брюшной полости более устойчива и чувствительна, а реактивность



поверхностных сосудов выше, чем глубоких. В.А. Вальдман считал, что под влиянием инфекций и интоксикаций развивается не столько неврогенная сосудистая гипотония (колаптоидная), сколько паретическая недостаточность самого сосудистого тонуса, особенно в брюшной сети. Также им было выявлено, что в случае снижения тонуса в глубине тела, развивается компенсаторное усиление сосудистой реакции в области сосудов периферии.

Несомненно, что идеи и работы нашего выдающегося предшественника В.А. Вальдмана, выполненные более полувека назад, намного опередили свое время и до сих пор не потеряли свою актуальность и значимость.

### СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП РАСПОЗНАВАНИЯ ФУНКЦИЙ ЭНДОТЕЛИЯ

В настоящее время к наиболее важным функциям, выполняемым эндотелием, относят [8]:

1. Регуляцию сосудистого тонуса;
2. Контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе;
3. Регуляцию адгезии лейкоцитов, участие в воспалительных процессах;
4. Регуляцию ангиогенеза.

Реализация данных функций опосредуется через секрецию эндотелием веществ, выполняющих определенную роль.

В 70-х годах прошлого века была открыта способность эндотелия к выработке простаглицина, подавляющего агрегацию тромбоцитов и вызывающего расслабление сосудов [37].

Полное распознавание эндотелия как важнейшего органа произошло в 1980 году. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki путем воздействия на спиральную полосу нисходящей грудной аорты и других кровеносных сосудов кролика ацетилхолином выявили, что некоторые участки препаратов не реагировали на данное воздействие. Как выяснилось позже, поверхность данных сосудистых участков была повреждена в результате подготовки препарата. Это позволило понять, что для релаксации отдельных препаратов грудной аорты под действием ацетилхолина, требуется присутствие эндотелиальных клеток. Ацетилхолин, воздействуя на мускариновые рецепторы эндотелиоцитов, стимулирует высвобождение вещества, вызывающего расслабление гладких мышц сосудов. Это вещество было названо эндотелийзависимым релаксирующим фактором (EDRF) [21]. Позднее, в 1987 г., в

процессе изучения высвобождения EDRF и оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток в культуре, была выяснена идентичность EDRF и NO с точки зрения биологической активности, и тем самым доказана химическая структура вещества, открытого Furchgott и Zawadzki [39]. Кроме того, была определена роль NO в подавлении адгезии тромбоцитов [42].

Вскоре появляются данные о синтезе в эндотелиальных клетках гиперполяризующего фактора (EDHF), вызывающего гиперполяризацию и расслабление гладкомышечных клеток. Отмечено отличие EDHF от EDRF (NO): мускариновые рецепторы на эндотелии, которые запускают высвобождение EDHF, относятся к M1-мускариновому подтипу, а те, которые активируют высвобождение EDRF, являются M2-мускариновыми [29].

Участие эндотелия в вазоконстрикторных реакциях было отмечено P. Vanhoutte с соавт. (1981), обнаружившими, что в эндотелии синтезируются вещества пептидной природы — «эндотелиальный констрикторный фактор». R.O'Brien, R. Robbins и I. McMurtry (1987), выделив данный фактор из эндотелиальных клеток бычьей аорты и легочной артерии, вызывали устойчивое сужение сосудистых колец, полученных из коронарных и легочных артерий крупного рогатого скота, а также легочных артерий и аорт крыс и морских свинок, чем подтвердили роль эндотелия в регуляции тонуса сосудов [38]. В 1988 году M. Yanagisawa и соавт. определили химическую структуру данного фактора, выделив его из культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи. Им оказался пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка [48]. Фактор изначально получил название «эндотелин», а несколько позднее — эндотелин-1 (ЭТ-1).

В 1975 году M. Hamberg с соавт. выявили структуру тромбоксана  $A_2$  и его участие в вазоконстрикции [24]. Впоследствии во многих исследованиях неоднократно отмечалось участие тромбоксана  $A_2$  ( $TxA_2$ ) и простаглицина  $H_2$  ( $PGH_2$ ) в агрегации тромбоцитов и сокращении гладкой мускулатуры сосудов [45]. Позднее было установлено, что секреция  $TxA_2$  производится не только тромбоцитами, но и эндотелием вен, что еще раз доказывало важность функционального состояния эндотелия [35].

В эндотелиальных клетках также происходит секреция ангиотензина-II (AT-II), который является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов [46]. Определена роль AT-II в усилении процессов пролиферации и подавлении

апоптоза клеточных элементов стенки сосуда, увеличении синтеза экстрацеллюлярного матрикса [40], индукции роста гладкомышечных клеток сосудов [19]. В 2004 году появляются данные, указывающие на потенцирование ангиотензином-II пролиферации, индуцированной сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), и формирование сети эндотелиальных прогениторных клеток (EPC) через активацию киназного рецепторного домена (KDR) [27].

В 1983 году описано высвобождение фактора, активирующего тромбоциты (PAF), из стимулированных человеческих эндотелиальных клеток (HEC) [17]. PAF, взаимодействуя со специфическими рецепторами на тромбоцитах, вызывает активацию адгезии и агрегации тромбоцитов [28]. F. Bussolino, G. Camussi (1995) описывают участие PAF в адгезии и миграции нейтрофилов [16].

Аденозиндифосфат (АДФ), выделяющийся из поврежденных эндотелиоцитов, связывается с рецепторами тромбоцитов и вызывает первичную и вторичную агрегацию тромбоцитов, изменение формы тромбоцитов, приток и внутриклеточную мобилизацию  $\text{Ca}^{2+}$  и ингибирование стимулированной активности аденилатциклазы [41, 21].

Фактор Виллебранда (vWF), синтезирующийся и хранящийся в эндотелиальных клетках, после высвобождения опосредует агрегацию и адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов. Поскольку высвобождение фактора увеличивается при повреждении эндотелиальных клеток, было предложено использовать его в качестве индикатора эндотелиального нарушения или дисфункции [34]. R.D. Starke с соавт. (2010) выявили новую функцию vWF в эндотелиальных клетках — регуляцию ангиогенеза [44]. Исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, указывали на усиленную васкуляризацию как конституционально, так и после ишемии при недостатке vWF. Способность vWF регулировать ангиогенез имеет важное значение для пациентов с отсутствием синтеза фактора Виллебранда (тип 3 болезни фон Виллебранда) и развитием тяжелого желудочно-кишечного кровотечения в результате пороков развития сосудов [43].

Трансформация поверхности эндотелия из антикоагулянтной в прокоагулянтную при его повреждении происходит путем экспрессии тканевого фактора, запускающего «внешний» путь свертывания крови [3, 14]. С другой стороны, этот процесс ограничивают антикоагулянтные эндотелиальные факторы: ингиби-

тор тканевого фактора, тромбомодулин и протеогликаны [3, 33].

Также в эндотелии синтезируются вещества, принимающие участие в процессе фибринолиза: тканевой и плазменный активатор плазминогена и их ингибиторы [26].

Выяснено, что эндотелий играет важную роль в адгезии лейкоцитов и воспалительных реакциях. В 1987 году M.P. Bevilacqua и соавт. определили эндотелиальный белок клеточной поверхности, регулирующий адгезию лейкоцитов, и назвали его «молекулой адгезии эндотелиального лейкоцита-1» (ELAM-1), (E-selectin) [13]. На современном этапе известно, что данную функцию эндотелиальные клетки осуществляют посредством адгезивных молекул: межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), сосудистой клеточной молекулы адгезии (VCAM-1) [18], P-селектина (P-selectin), E-селектина (E-selectin) [25], ve-кадгерина (ve-cadherin) [32]. Ve-кадгерин не только регулирует адгезию лейкоцитов, но и контролирует пролиферацию клеток и апоптоз [47], участвует в передаче сигналов эндотелиальных клеток во время ангиогенеза [30].

Эндотелий принимает непосредственное участие в активации роста сосудов в условиях гипоксии и при повреждении тканей. Ангиогенные факторы роста и их эндотелиальные рецепторы функционируют как сигнальные молекулы во время роста и развития сосудов [15]. Под действием ангиогенных факторов происходит пролиферация эндотелиоцитов, которая заканчивается их дифференцировкой и резэндотелизацией сосудов [1]. Основными ангиогенными факторами, образующимися в эндотелии, являются эндотелиальный фактор роста (фактор роста фибробластов, FGF) [20], сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), обладающий важной проангиогенной активностью, митогенным и антиапоптотическим действием на клетки эндотелия, повышающий проницаемость сосудов и способствующий миграции клеток [36].

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает изучение роли эндотелиальных клеток-предшественников (EPCs). Первоначально считалось, что EPCs присутствуют только во время эмбрионального развития. В настоящее время известно, что они могут сохраняться во взрослой жизни, циркулировать в периферической крови, играя существенную роль в формировании новых кровеносных сосудов в ишемизированных тканях. Кроме того, EPCs обладают способностью эндотелизировать протезные сосудистые шунты

малого диаметра и создавать нетромбогенную поверхность. Эндотелиальные клетки-предшественники также могут быть использованы в клинической оценке риска сосудистых заболеваний [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей статье были упомянуты лишь основные и наиболее изученные функции и процессы, регуляцию которых осуществляет сосудистый эндотелий. Поэтому продолжение дальнейшего исследования структурного и функционального состояния эндотелия остается одним из основных направлений фундаментальной кардиологии, которое поможет изучить многие «белые пятна» патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. А нам, наследникам советской и российской кардиологической школы, следует помнить, ценить и приумножать неоценимый вклад в науку, сделанный нашими выдающимися предшественниками, профессорами М.В. Яновским и В.А. Вальдманом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агабеков А.И., Рзаева Т.Ш. Биологическая роль эндотелия в условиях нормы. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017; 7 (6): 1046–8.
2. Вальдман В.А. Сосудистый тонус. Лимфатический, капиллярный, венозный. М.: Медгиз; 1960.
3. Галенко А.С. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее фармакологической коррекции. Дисс... канд. мед.наук. СПб.; 2005.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Беляева И.В., Васильев А.Г., Утехин В.И. Общая патофизиология. Санкт-Петербург, 2001.
5. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9 (6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657–62
6. Обрезан А.Г., Шункевич Т.Н. Теория «Периферического сердца» профессора М.В. Яновского: классические и современные представления. Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2008; (3): 14–23.
7. Он первый сказал: «Эндотелий»! (Редакционная статья). Артериальная гипертензия. 2008; 14 (4): 408–9.
8. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2003: 4–38.
9. Попов В.В., Прийма Н.Ф., Канавец Н.С. Функциональное состояние эндотелия у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом. Педиатр. 2013; 4 (4): 61–4. DOI: 10.17816/PED4461–64
10. Трашков А., Брус Т., Васильев А., Артеменко М., Печатникова В., Гуменная М. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Russian Biomedical Research. 2017; 2 (4): 11–7.
11. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 6 (2): 9–15.
12. Alobaid N., Alnaeb M.E., Sales K.M., Seifalian A.M., Mikhailidis D.P., Hamilton G. Endothelial progenitor cells and their potential clinical applications in peripheral arterial disease. Endothelium. 2005; 12 (5–6): 243–50.
13. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L., Cotran R.S., Gimbrone M.A. Jr. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. Proc Natl AcadSci USA. 1987; 84 (24): 9238–42.
14. Bombeli T., Mueller M., Haeblerli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. Thrombosis and Haemostasis. 1997; 77 (3): 408–23.
15. Breier G., Risau W. The role of vascular endothelial growth factor in blood vessel formation. Trends in Cell Biology. 1996; 6 (12): 454–6.
16. Bussolino F., Camussi G. Platelet-activating factor produced by endothelial cells. A molecule with autocrine and paracrine properties. Eur J Biochem. 1995; 229 (2): 327–37.
17. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F., Tetta C., Piacibello W., Sanavio F., Bussolino F. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. The Journal of Immunology. 1983; 131 (5): 2397–403.
18. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S., Wick T.M., Konkle B.A., Schwartz B.S., Barnathan E.S., McCrae K.R., Hug B.A., Schmidt A.M., Stern D.M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood. 1998; 91 (10): 3527–61.
19. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II. The American Journal of Cardiology. 1997; 79 (5A): 9–11.
20. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension. 1991; 18 (5): 115–121.
21. Florey H. The endothelial cell. British Medical Journal. 1966; 2 (5512): 487–90.
22. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288 (5789): 373–6.

23. Halushka P.V., Mais D.E., Saussy D.L. Jr. Platelet and vascular smooth muscle thromboxane A<sub>2</sub>/prostaglandin H<sub>2</sub> receptors. *Federation proceedings*. 1987; 46 (1): 149–53.
24. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1975; 72 (8): 2994–8.
25. Harlan J.M., Winn R.K. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Critical Care Medicine*. 2002; 30 (5): S214–9.
26. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. *Critical Care Medicine*. 2002; 30 (5): 274–80.
27. Imanishi T., Hano T., Nishio I. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced proliferation and network formation of endothelial progenitor cells. *Hypertension Research*. 2004; 27 (2): 101–8.
28. Kamata K., Numazawa T., Kasuya Y. Characteristics of vasodilatation induced by acetylcholine and platelet-activating factor in the rat mesenteric arterial bed. *Eur J Pharmacol*. 1996; 298 (2): 129–36.
29. Komori K., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Blood Vessels*. 1990; 27 (2–5): 238–45.
30. Lagendijk A.K., Hogan B.M. VE-cadherin in vascular development: a coordinator of cell signaling and tissue morphogenesis. *Current Topics in Developmental Biology*. 2015; 112: 325–52.
31. Lages B., Weiss H.J. Enhanced increases in cytosolic Ca<sup>2+</sup> in ADP-stimulated platelets from patients with delta-storage pool deficiency — a possible indicator of interactions between granule-bound ADP and the membrane ADP receptor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1997; 77 (2): 376–82.
32. Lampugnani M.G., Caveda L., Breviario F., Del Maschio A., Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. *Baillière's Clinical Haematology*. 1993; 6 (3): 539–58.
33. Levi M., ten Cate H., van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. 2002; 30 (5): 220–4.
34. Lip G.Y., Blann A.D. Von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *British Heart Journal*. 1995; 74 (6): 580–3.
35. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clinical Cardiology*. 1997; 20 (2): 3–10.
36. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mişu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018; 59 (2): 455–467.
37. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub>, and prostacyclin. *Pharmacological Reviews*. 1978; 30 (3): 293–331.
38. O'Brien R.F., Robbins R.J., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. *Journal of cellular physiology*. 1987; 132 (2): 263–70.
39. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327 (6122): 524–6.
40. Pepine C.J. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. *The American Journal of Cardiology*. 1998; 82 (10A): 23–7.
41. Puri R.N., Colman R.W. ADP-induced platelet activation. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 1997; 32 (6): 437–502.
42. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *The Lancet*. 1987; 2 (8567): 1057–8.
43. Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood*. 2018; 132 (2): 132–140.
44. Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E., Dryden N.H., McKinnon T.A., Sutton R.E., Payne E.M., Haskard D.O., Hughes A.D., Cutler D.F., Laffan M.A., Randi A.M. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011; 117 (3): 1071–80.
45. Svensson J., Hamberg M., Samuelsson B. On the formation and effects of thromboxane A<sub>2</sub> in human platelets. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1976; 98 (3): 285–94.
46. Vane J.R., Botting R.M. Secretory functions of the vascular endothelium. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 1992; 43 (3): 195–207.
47. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28 (2): 223–32.
48. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332 (6163): 411–5.

## REFERENCES

1. Agabekov A.I., Rzaeva T.Sh. Biologicheskaya rol' endotelii v usloviyakh normy [Biological role of the endothelium in normal conditions]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2017; 7 (6): 1046–1048. (in Russian)
2. Val'dman V.A. Sosudistyy tonus. Limfateskiy, kapillyarnyy, venoznyy. [Vascular tone. Lymphatic, capillary, venous].



- illary, venous]. Moskva: Medgiz publishers; 1960. (in Russian)
3. Galenko A.S. Otsenka endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa I vozmozhnosti ee farmakologicheskoy korrektsii [Evaluation of endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and the possibility of its pharmacological correction]. PhD thesis. Sankt-Peterburg; 2005. (in Russian)
  4. Zaychik A.Sh., Churilov L.P., Belyaeva I.V., Vasil'ev A.G., Utekhin V.I. Obshchaya patofiziologiya [General pathophysiology]. Sankt-Peterburg, 2001. (in Russian)
  5. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchikh endoteliiy faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyykh vidov sporta [The role of endothelium-damaging factors in the pathogenesis of overexertion cardiomyopathy in athletes in team sports]. *Pediatr.* 2018; 9 (6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657–62. (in Russian)
  6. Obrezan A.G., Shunkevich T.N. Teoriya «Perifericheskogoserdtsa» professora M.V. Yanovskogo: klassicheskie I sovremennyyepredstavleniya. [The theory of the “Peripheral heart” by Professor M.V. Yanovsky: classical and modern concepts]. *VestnikSPbGU. Number 11. Meditsina publishers.* 2008; (3): 14–23. (in Russian)
  7. On pervyyskazal: «Endoteliiy»! (Redaktsionnayastat'ya). [He was the first to say “Endothelium”!]. *Arterial'nayagipertenziya.* 2008; 14 (4): 408–409. (in Russian)
  8. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Fiziologiya I patofiziologiyaendoteliiya [Physiology and pathophysiology of the endothelium]. In: Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Disfunktsiyaendoteliiya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskayakorrektsiya [Dysfunction of endothelium. Etiology, mechanisms, pharmacological correction]. Sankt-Peterburg: SPbGMU publishers; 2003: 4–38. (in Russian)
  9. Popov V.V., Priyma N.F., Kanavets N.S. Funktsional'noe sostoyanie endoteliiya u zhenshchin s metabolicheskim sindromom, assotsirovannym s autoimmunnym tireoiditom [The functional state of the endothelium in women with metabolic syndrome associated with autoimmune thyroiditis]. *Pediatr.* 2013; 4 (4): 61–4. DOI: 10.17816/PED4461–64. (in Russian)
  10. Trashkov A., Brus T., Vasil'ev A., Artemenko M., Pechatnikova V., Gumennaya M. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy boleznipecheni u krys i metody ee korrektsii [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods of its correction]. *Russian Biomedical Research.* 2017; 2 (4): 11–7.
  11. Shevchenko Yu.L., Astashev P.E., Matveev S.A., Gudymovich V.G. Endoteliiy–strukturnayaosnovasistemikrovoobrashcheniya: istoriyaproblemy [Endothelium is the structural basis of the circulatory system: the history of the problem]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentraim N.I. Pirogova [Vestnik of National medico-surgical Centre N.I. Pirogova].* 2011; 6 (2): 9–15. (in Russian)
  12. Alobaid N., Alnaeb M.E., Sales K.M., Seifalian A.M., Mikhailidis D.P., Hamilton G. Endothelial progenitor cells and their potential clinical applications in peripheral arterial disease. *Endothelium.* 2005; 12 (5–6): 243–50.
  13. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L., Cotran R.S., Gimbrone M.A. Jr. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl AcadSci USA.* 1987; 84 (24): 9238–42.
  14. Bombeli T., Mueller M., Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thrombosis and Haemostasis.* 1997; 77 (3): 408–23.
  15. Breier G., Risau W. The role of vascular endothelial growth factor in blood vessel formation. *Trends in Cell Biology.* 1996; 6 (12): 454–6.
  16. Bussolino F., Camussi G. Platelet-activating factor produced by endothelial cells. A molecule with autocrine and paracrine properties. *Eur J Biochem.* 1995; 229 (2): 327–37.
  17. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F., Tetta C., Piacibello W., Sanavio F., Bussolino F. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *The Journal of Immunology.* 1983; 131 (5): 2397–403.
  18. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S., Wick T.M., Konkle B.A., Schwartz B.S., Barnathan E.S., McCrae K.R., Hug B.A., Schmidt A.M., Stern D.M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998; 91 (10): 3527–61.
  19. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II. *The American Journal of Cardiology.* 1997; 79 (5A): 9–11.
  20. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension.* 1991; 18 (5): 115–121.
  21. Florey H. The endothelial cell. *British Medical Journal.* 1966; 2 (5512): 487–490.
  22. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288 (5789): 373–6.
  23. Halushka P.V., Mais D.E., Saussy D.L. Jr. Platelet and vascular smooth muscle thromboxane A2/prostaglandin H2 receptors. *Federation proceedings.* 1987; 46 (1): 149–53.
  24. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1975; 72 (8): 2994–8.
  25. Harlan J.M., Winn R.K. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Critical Care Medicine.* 2002; 30 (5): S214–9.



26. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. *Critical Care Medicine*. 2002; 30 (5): 274–80.
27. Imanishi T., Hano T., Nishio I. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced proliferation and network formation of endothelial progenitor cells. *Hypertension Research*. 2004; 27 (2): 101–8.
28. Kamata K., Numazawa T., Kasuya Y. Characteristics of vasodilatation induced by acetylcholine and platelet-activating factor in the rat mesenteric arterial bed. *Eur J Pharmacol*. 1996; 298 (2): 129–36.
29. Komori K., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Blood Vessels*. 1990; 27 (2–5): 238–45.
30. Lagendijk A.K., Hogan B.M. VE-cadherin in vascular development: a coordinator of cell signaling and tissue morphogenesis. *Current Topics in Developmental Biology*. 2015; 112: 325–52.
31. Lages B., Weiss H.J. Enhanced increases in cytosolic  $Ca^{2+}$  in ADP-stimulated platelets from patients with delta-storage pool deficiency — a possible indicator of interactions between granule-bound ADP and the membrane ADP receptor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1997; 77 (2): 376–82.
32. Lampugnani M.G., Caveda L., Breviario F., Del Maschio A., Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. *Baillière's Clinical Haematology*. 1993; 6 (3): 539–58.
33. Levi M., ten Cate H., van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. 2002; 30 (5): 220–4.
34. Lip G.Y., Blann A.D. Von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *British Heart Journal*. 1995; 74 (6): 580–3.
35. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clinical Cardiology*. 1997; 20 (2): 3–10.
36. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mişu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018; 59 (2): 455–467.
37. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub>, and prostacyclin. *Pharmacological Reviews*. 1978; 30 (3): 293–331.
38. O'Brien R.F., Robbins R.J., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. *Journal of cellular physiology*. 1987; 132 (2): 263–70.
39. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327 (6122): 524–6.
40. Pepine C.J. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. *The American Journal of Cardiology*. 1998; 82 (10A): 23–27.
41. Puri R.N., Colman R.W. ADP-induced platelet activation. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 1997; 32 (6): 437–502.
42. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *The Lancet*. 1987; 2 (8567): 1057–8.
43. Randi A.M., Smith K.E., Castaman G., Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood*. 2018; 132 (2): 132–140.
44. Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E., Dryden N.H., McKinnon T.A., Sutton R.E., Payne E.M., Haskard D.O., Hughes A.D., Cutler D.F., Laffan M.A., Randi A.M. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011; 117 (3): 1071–80.
45. Svensson J., Hamberg M., Samuelsson B. On the formation and effects of thromboxane A<sub>2</sub> in human platelets. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1976; 98 (3): 285–94.
46. Vane J.R., Botting R.M. Secretory functions of the vascular endothelium. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 1992; 43 (3): 195–207.
47. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28 (2): 223–32.
48. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Maki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332 (6163): 411–5.

УДК 616–06/616.131–005.6:616.126–002–022]–053.2–089

## КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ: СЛУЧАЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У РЕБЕНКА 7 ЛЕТ С ПОДОСТРЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

© Юрий Марксович Спиваковский, Александр Семенович Эйберман,  
Юрий Валентинович Черненко, Анна Юрьевна Спиваковская,  
Надежда Андреевна Николаева, Наталия Валерьевна Николаева

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.  
410012, Саратов, Большая Казачья ул., 112.

**Контактная информация:** Александр Семенович Эйберман — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии. E-mail: aberman@bk.ru

**РЕЗЮМЕ.** В статье обсуждается проблема коморбидности в педиатрии. На примере конкретного клинического случая пациента с инфекционным эндокардитом, осложненного тромбоэмболией легочной артерии, которая привела к летальному исходу, обсуждается сложность диагностики этого заболевания. При анализе данного клинического примера сделаны выводы о необходимости совершенствования дифференциально-диагностического поиска, чего можно достичь, совершенствуя педагогический процесс.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коморбидность, инфекционный эндокардит у детей, тромбоэмболия легочной артерии.

## COMORBID PATHOLOGY IN PEDIATRICS: A CASE OF PULMONARY EMBOLISM IN A 7-YEAR-OLD CHILD WITH SUBACUTE INFECTIOUS ENDOCARDITIS

© Yuri M. Spivakovskiy, Alexander S. Eiberman, Yuri V. Chernenkov,  
Anna Yu. Spivakovskaya, Nadezhda A. Nikolaeva, Nataliya V. Nikolaeva

Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovsky. 410012, Saratov, Bolshaya Kazachia street, 112.

**Contact information:** Alexander S. Eiberman — MD, Professor, Professor of Department of Hospital Pediatrics and Neonatology. E-mail: aberman@bk.ru

**SUMMARY.** The article discusses the problem of comorbidity in Pediatrics. On the example of a specific clinical case of a patient with infectious endocarditis complicated by pulmonary embolism, which led to a fatal outcome, the complexity of diagnosing this disease is discussed. When analyzing this clinical example, conclusions are drawn about the need to improve differential diagnostic search, which can be achieved by improving the pedagogical process.

**KEY WORDS:** comorbidity, infectious endocarditis in children, pulmonary embolism.

### ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие практической отечественной медицины, к большому сожалению,

продолжает движение по неуклонно расходящимся траекториям узкопрофессиональных направлений [1, 13]. Ключевым посылом оте-

чественного медицинского образования является стремление научить лечить не болезнь, а больного [8], и при этом чаще всего цитируется один из основателей русской терапевтической школы М.Я. Мудров: «Не должно лечить болезни по одному только ее имени, не должно лечить и самой болезни, для которой часто мы и названия не находим..., а должно лечить самого больного... Одна и та же болезнь, но у двух различных больных требует весьма разнообразного врачевания» [12]. Мы же все чаще сталкиваемся с ситуациями, когда врач занимается только своей профильной патологией, упуская из виду возможные заболевания и состояния, которые могут не только отягощать течение основного заболевания, но и значимо менять клиническую картину.

С 70-х годов XX века в обиход медицинской общественности вошел термин «коморбидность». Однако, сложилось так, что на уровне обыденного восприятия у большинства врачей он ассоциируется преимущественно с возрастными пациентами, и, соответственно, его употребление чаще всего присутствует в профессиональном лексиконе врачей-терапевтов. Это доказывает тот факт, что, например, среди авторского коллектива специалистов высочайшего уровня, из-под пера которых вышли клинические рекомендации по коморбидной патологии в клинической практике (2019 г.), не было ни одного педиатра, и в рекомендациях, адресованных, в том числе, врачам общей практики (семейным врачам), отсутствует освещение педиатрических аспектов проблемы [16]. Споры в употреблении дефиниций «коморбидность», «полиморбидность», «полипатии», их взаимоотношения или синонимичности ведутся в медицине до настоящего момента [5, 15], в том числе и в педиатрии [1]. В основополагающих отечественных работах, касающихся разработки теоретических основ темы коморбидности [1, 4], указывается, что можно предложить следующую типологию коморбидности заболеваний: случайная — случайное сочетание; причинная — общая причина вызывает обе болезни; осложненная — основное заболевание вызывает другое; неуточненная — состояния связаны, но причинные отношения точно не определены. При этом неслучайный характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и неспецифическими патофизиологическими механизмами [4].

В рамках представляемого ниже клинического случая нам бы хотелось представить пример осложненной коморбидности, которая оказалась неожиданной для лечащих док-

торов и, в конечном итоге, стала основной причиной летального исхода пациента 7-летнего возраста.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мальчик К., 7 лет, сельский житель, болен в течение 1,5 лет, когда впервые после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции отметили появление гноетечения из правого уха. Анамнез жизни, со слов мамы ребенка, не отягощен. Аллергический и генеалогический анамнез без особенностей. Привит по возрасту. Анамнез заболевания: в связи с появлением вышеуказанных жалоб (гноетечение из уха) лечился повторно у отоларинголога по месту жительства, затем в специализированном ЛОР-отделении областной детской больницы. При обследовании в этот период (июнь 2019 г.) по данным выписки в клиническом и биохимическом исследованиях крови никаких значимых отклонений не зафиксировано, все показатели соответствовали возрастным нормам. При проведении спиральной компьютерной томографии височной кости 28.06.2019 выявлены КТ-признаки правостороннего гнойного отита (эпимезотимпанит, антрит, мастоидит) с зонами деструкции в структуре пирамиды и сосцевидного отростка. При бактериологическом исследовании отделяемого из ушей от 09.07.2019 был выделен Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE) в титре  $10^2$ , чувствительный к ванкомицину и линезолиду. В стационаре в связи с основным заболеванием в рамках комплексной терапии получил последовательные курсы антибактериальных средств: ванкомицин — внутривенно; цефоперазон/сульбактам — внутримышечно; амоксациллинаклавуланат — внутрь, а также местную обработку зоны поражения с антисептиками. В период лечения в стационаре у ребенка длительное время был установлен внутривенный катетер для введения лекарственных средств. При выписке констатирован неубедительный положительный эффект и рекомендовано радикальное хирургическое лечение. В сентябре 2019 г. лечился по поводу ОРВИ в стационаре по месту жительства. В декабре 2019 г. в плановом порядке для проведения хирургического этапа лечения направлен в специализированное ЛОР-отделение. Лабораторные показатели при направлении в стационар находились в пределах нормы (табл. 1). В биохимическом анализе крови от 28.11.2019 значимой патологии также не зафиксировано (табл. 2). Показатели остальных деретированных анализов, необходимых для хи-

Таблица 1

Результаты исследования общего анализа крови пациента

Дата	Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	Гемоглобин (г/л)	МСН (pg)	МСНС (г/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	Лейкоцитарная формула					СОЭ (мм/час)
							Палочкоядерные гранулоциты (%)	Нейтрофилы (%)	Лимфоциты (%)	Моноциты (%)	Эозинофилы (%)	
13.12.19	4,62	132	28,6	372	6,86	232	2	28	64	5	1	4
18.12.19	4,53	130	28,7	346	6,45	397	2	51	37	10	1	6
24.12.19	3,92	100	28,7	328	2,7	387	12	73	12	5	1	6

Таблица 2

Результаты исследования биохимического анализа крови и показателей коагулограммы пациента

Показатель	Результаты исследования		
Биохимические показатели плазмы крови			
Дата проведения	28.11.2019	18.12.19	24.12.19
Общий билирубин (мкмоль/л)	16,8	2,0	7,3
Прямой билирубин (мкмоль/л)	6,1	–	–
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	10,7	–	–
Общий белок (г/л)	70,9	74,1	32
Аланинаминотрансфераза (ЕД/л)	13	12	28
Аспартатаминотрансфераза (ЕД/л)	27	24,7	44
Глюкоза (ммоль/л)	4,4	5,12	6,2
Холестерин (ммоль/л)	3,8	3,97	3,97
Мочевина (ммоль/л)	3,2	4,4	–
Креатинин (мкмоль/л)	–	58,6	89
Натрий (ммоль/л)	–	–	141
Калий (ммоль/л)	–	–	3,2
Показатели коагулограммы			
Дата проведения	18.12.2019	23.12.2019	24.12.2019
АЧТВ	37,2"	34,0"	56,7"
МНО	–	–	1,72
ПТИ (%)	–	–	63,6
ПВ	–	–	22"
Фибриноген (г/л)	–	–	2,51

рургического лечения, также не выходили за пределы возрастных норм. Ребенок был обследован на наличие вирусов гепатитов и ВИЧ, показатели были отрицательными.

При оценке лечением врачом объективного статуса значимой патологической симптоматики по общему состоянию и физиологическим контролируемым параметрам выявлено не было. При проведении общего систематического осмотра систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, нервной, лечащим врачом также не было выявлено патологических изменений. Рост (122 см) и вес

(24 кг) ребенка полностью соответствовали возрасту. Единственным параметром, беспокоящим ребенка и его законных представителей, оставался симптом гноетечения из уха.

При специализированном осмотре оториноларинголога описано: а) риноскопия: слизистая оболочка носа розовая, носовое дыхание свободное; перегородка носа по средней линии, носовые ходы свободные, отделяемого в общих носовых ходах нет; б) фарингоскопия: слизистая розовая, небные дужки розовые; небные миндалины за дужками, налетов на миндалинах нет; в лакунах небных минда-

лин отделяемого нет. При непрямой ларингоскопии: голос звучный, дыхание свободное; слизистая глотки розовая, отека нет; голосовые складки белые, подвижны в полном объеме; в) отоскопия: правое ухо: заушная область не изменена, пальпация сосцевидного отростка безболезненна; наружный слуховой проход широкий, в просвете большое количество гнойного отделяемого с гнилостным запахом; барабанная перепонка розового цвета, перепонка несколько инфильтрирована, отмечается краевая перфорация в задне-верхнем отделе барабанной перепонки, через которую видны грануляции и холестеатомные массы; при продувании слуховых труб по А. Политцеру — слуховые трубы проходимы; левое ухо: наружный слуховой проход широкий, в просвете отделяемого нет; барабанная перепонка серая, опознавательные контуры четкие.

Диагноз клинический при поступлении был сформулирован как «Хронический правосторонний эпитимпано-антральный гнойный средний отит». В рамках подготовки к плановому хирургическому вмешательству были проведены плановые лабораторные и инструментальные исследования (результаты представлены в таблицах 1 и 2). При исследовании показателей гемостаза выявлены умеренные отклонения от нормы показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (табл. 2). По данным электрокардиографии описан синусовый ритм с ЧСС 74 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Были также проведены специфические методы исследования в рамках основной патологии: бактериологическое и микроскопическое исследование отделяемого из уха, тональная аудиометрия, колорическая проба, ретроспективно описаны данные, ранее проведенной компьютерной томографии костей черепа.

С учетом выявленных изменений в рамках предоперационной подготовки назначен курс антибактериальной терапии (цефтазидим), а также комбинированный курс гемостатических средств с учетом изменения показателя АЧТВ (этамзилат и менадиона натрия бисульфит). После проведения предоперационной подготовки и получения контрольного анализа АЧТВ (таблица 2), ребенок прооперирован 23.12.2019 г. На фоне стандартного анестезиологического обеспечения была проведена плановая радикальная операция на правом ухе по поводу хронического правостороннего эпитимпано-антрального гнойного среднего отита. Время анестезии составило 105 минут, кон-

троль витальных функций и инструментальный контроль сатурации на протяжении всего времени наблюдения находились в пределах нормы. В раннем послеоперационном периоде находился в специализированной палате, где зафиксировано пробуждение после общей анестезии, значимых отклонений в состоянии ребенка не отмечалось. В положенное время переведен в палату отделения, где находился под контролем матери и медицинского персонала в стабильном состоянии. Через 11,5 часов после окончания операции, в ночные часы (в 23:55), мать ребенка обратилась к дежурному врачу, предъявляя жалобы на появившуюся одышку у ребенка, общую слабость, болезненность в области трахеи. При объективном осмотре состояние ребенка расценено как тяжелое, температура тела соответствовала норме, артериальное давление — 110/70 мм рт. ст., тахикардия — до 110 уд. в минуту, частота дыхательных движений — 30 в минуту. Кожные покровы и слизистые бледные, умеренный цианоз носогубного треугольника. При аускультации легких определялось ослабление дыхания с обеих сторон, выраженная одышка. При аускультации сердца тоны приглушены, выраженная тахикардия. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Со стороны ЛОР-органов: слизистая оболочка глотки розовая, небные миндалины без воспалительных изменений. При непрямой ларингоскопии слизистая гортани розовая. Истинные голосовые складки белые, подвижные, при фонации смыкаются, голос звучный, дыхание свободное. Передняя поверхность шеи не изменена, пальпация безболезненна. Послеоперационная повязка умеренно пропитана раневым отделяемым, кровотечения нет. Нистагма не отмечается. На момент осмотра тошноты, рвоты нет. Носовое дыхание свободное. Учитывая резкое ухудшение состояния ребенка, нарастание симптомов дыхательных и сердечно-сосудистых расстройств после консультации дежурного реаниматолога пациент переведен в детское отделение анестезиологии и реанимации.

Уже через 30 минут пребывания в реанимационном отделении зафиксировано: АД — 80/40 мм рт. ст., ЧСС — до 140 уд. в минуту, частота дыханий — 38–40 в мин. Врачом реанимационного отделения состояние ребенка описывалось следующим образом: состояние крайне тяжелое, обусловленное явлениями дыхательной недостаточности, синдромом интоксикации. Ребенок вялый, адинамичный. Сознание сохранено, но резко заторможен. Положение в постели вынужденное, вертикальное.



Акроцианоз, мраморность кожи при беспокойстве. Цианоз носогубного треугольника и видимых слизистых. Грудная клетка: левая половина отстает в акте дыхания, выраженное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, притупление легочного звука и ослабленное дыхание слева ниже 4 межреберья по среднеключичной линии и в базальных отделах, справа — ясный легочной звук, дыхание жесткое. Хрипы не выслушиваются, крепитации и шума трения плевры нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия. Органы пищеварения: язык суховат; живот мягкий, не вздут, пальпация безболезненна, перистальтика выслушивается. Печень в правом подреберье, край ровный, не увеличена. Мочевыделительная система без изменений.

На основании данных анамнеза, лабораторно-инструментального и клинического обследования был сформулирован клинический диагноз: Хронический эптитимпано-антральный гнойный средний отит справа. Состояние после радикальной операции на правом ухе. Двусторонняя бронхопневмония. Сепсис? Осложнения: Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Отек легких. Острая дыхательная недостаточность III ст.

По результатам проведенной экстренно рентгенографии грудной клетки в одной прямой проекции в положении лежа, было получено следующее описание: слева — неоднородное понижение прозрачности практически всего легкого (кроме верхушки), в проекции язычковых сегментов — достаточно интенсивное, корень легкого не дифференцируется. Справа — множественные очаговые тени сливного характера в средних и нижних отделах, корень не дифференцируется. Тень средостения слегка смещена вправо. Синусы плевры свободны. Диафрагма в обычном положении.

В дальнейшем на фоне снижения сатурации ( $SpO_2$ —85%) отмечено нарастание отрицательной динамики состояния ребенка. По витальным показаниям выполнена интубация трахеи; из трахеобронхиального дерева получено большое количество пенистой мокроты алого цвета. При аускультации по всем легочным полям выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. Тоны сердца глухие, тахикардия. Гемодинамика в этот момент поддерживалась вазопрессорами (допамин). Результаты анализов крови в этот момент представлены в таблицах 1 и 2. На ЭКГ — синусовая тахикардия с ЧСС 128–140 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, нарушение внутрипредсердной проводимости.

После проведенного в экстренном порядке дообследования клинический диагноз претерпел трансформацию и корректировку. Основной: Хронический эптитимпано-антральный гнойный средний отит справа. Состояние после радикальной операции на правом ухе. Осложнения: Тромбоэмболический синдром. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Отек легких. Острая дыхательная недостаточность III ст. В этот период ребенок находился на управляемой искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжалась инотропная поддержка, возобновлена антибактериальная терапия, начат курс антикоагулянтной терапии, проводилась инфузионная терапия для коррекции электролитных расстройств. Через 70 минут интенсивной терапии зафиксирована остановка сердечной деятельности. По результатам сердечно-легочной реанимации через 3 минуты сердечный ритм был восстановлен. Тем не менее, несмотря на продолжение интенсивной терапии примерно через 2 часа отмечена повторная остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия в полном объеме не дали эффекта и была констатирована биологическая смерть больного.

Диагноз при направлении на патологоанатомическое исследование был сформулирован следующим образом (МКБ-Х: N66.2):

Основной: Хронический эптитимпано-антральный гнойный средний отит справа. Состояние после радикальной операции на правом ухе (23.12.2019). Состояние после ИВЛ, реанимации. Осложнения: Тромбоэмболический синдром. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Отек легких. Острая дыхательная недостаточность III степени.

Не приводя полный протокол патологоанатомического анализа, остановимся только на патологоанатомических находках: выявлены наложения тромботических масс в правом желудочке и на хордальных нитях, площадью 4×4,4 см; в просвете правой и левой легочных артерий в основном стволе выявлены тромбы, уходящие в левый и правый легочный ствол, протяженностью до 4,5 см. Таким образом, у больного имел место подострый бактериальный тромбоэндокардит с наложениями в правом желудочке на эндокарде и преимущественно на хордальных нитях. Развился острый тромбоз с последующей тромбоэмболией основного ствола легочной артерии, что и явилось непосредственной причиной смерти. При тщательном изучении зоны оперативного вмешательства и прилегающих к ней отделов, каких-либо значимых патологических

изменений, касающихся нарушения техники оперативного вмешательства или послеоперационных местных осложнений не выявлено.

По результатам проведенного вскрытия и последующего анализа выявленных патологических изменений с учетом дополнительных гистологических и микробиологических исследований, патологоанатомический диагноз был сформулирован следующим образом (МКБ-Х: N66.2; I33.0):

Основное заболевание: 1. Хронический эптитимпано-антральный гнойный средний отит справа. 2. Подострый инфекционный пристеночно-хордальный эндокардит в правом желудочке (бактериологическое исследование — *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*). Состояние после радикальной операции на правом ухе (23.12.2019). Осложнения основного заболевания: Тромбоэмболический синдром. Тромбоэмболия основного ствола легочной артерии. Массивные ателектазы левого и правого легкого. Отек легких. Острая дыхательная недостаточность. Точечные кровоизлияния в плевре.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На этапах предварительного наблюдения за пациентом, анализа его клинико-anamnestических данных, подготовки и проведения оперативного лечения ничто не могло предвещать столь трагического исхода. С момента начала неуправляемого ухудшения до наступления летального исхода прошло всего около четырех часов. Нам представляется целесообразным попытаться разобраться в истоках и предрасполагающих факторах, приведших к летальному финалу, сделать вывод — имела ли место врачебная ошибка или фатальность событий была обусловлена неуправляемой и некорректируемой цепью независимых от врача событий. Непосредственной причиной смерти в описанном клиническом случае явился массивный тромбоз основного ствола легочной артерии, при этом источником тромбов стал подострый пристеночно-хордальный инфекционный эндокардит.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — тяжелое воспалительное заболевание эндокарда, преимущественно с поражением клапанов сердца. Реже поражаются другие места: дефекты перегородок, хорды, стенки предсердий или желудочков [10]. В литературе указывается, что до сегодняшнего дня серьезными и нерешенными полностью остаются проблемы поздней диагностики ИЭ (в 80–90%) и высокой смертности, которая составляет по дан-

ным разных авторов от 24–30% [10], до 40–80% [14]. ИЭ у детей и подростков, в отличие от взрослых, достаточно редкое, а у грудных детей — очень редкое заболевание, частота которого составляет 3,0–4,3 случая на 1 млн населения в год. В то же время, отмечается стойкая тенденция к увеличению частоты ИЭ в последние десятилетия [21]. Пик заболеваемости ИЭ в педиатрической практике приходится на возраст 11–14 лет [20].

Верификация диагноза ИЭ крайне сложна. Только в 36–40% случаев диагноз ИЭ устанавливается при первичном обследовании пациента [23]. Даже при течении заболевания с наличием классической симптоматики, время, необходимое для постановки диагноза, колеблется от 1,5 до 3 месяцев, а диагностика ИЭ с преимущественным поражением правых камер сердца может значительно превышать эти сроки. В 32% случаев ИЭ даже не фигурирует среди диагнозов дифференциально-диагностического ряда, а в 15–25% случаев диагноз ИЭ является находкой хирурга или патологоанатома [24]. Входными воротами инфекции чаще всего являются заболевания ротоглотки, за ними следуют гнойные поражения кожи и подкожной клетчатки, однако следует подчеркнуть, что в 41–66% случаев входные ворота установить не удастся [25]. Для диагностики ИЭ у детей и подростков, также как и у взрослых, применяют модифицированные критерии, разработанные научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service из Даремского университета (США), которые были адаптированы в 2015 г. Европейским Обществом кардиологов (ESC) [19].

В представленном клиническом примере, действительно, не отмечалось каких-либо значимых симптомов или синдромов, которые бы указывали на необходимость поиска или исключения ИЭ. Однако, нельзя исключить, что оториноларинголог мог просто не увидеть симптомы подострого воспаления. Вероятно, большую значимость при оценке анамнеза следовало придать длительности воспалительного процесса в ухе и его непрерывному течению. Ведь столь длительные выделения из уха с высевом MRSE, внутривенная инфузионная терапия с использованием периферического катетера в течение очень длительного времени в анамнезе, минимальные изменения на ЭКГ, должны были бы позволить предположить в качестве одной из возможных составляющих дифференциально-диагностического ряда реальность иных вторичных, в том числе и кардиальных, осложнений. Это и являлось бы той

осложненной коморбидностью, наличие которой стоило бы просто предположить. Например, столь нередкий анамнестический критерий, как длительность и частота внутривенных инфузий, о котором мы уже упоминали, обязательно должен был бы сочетаться со знанием врача о том, что путь травматизации эндокарда правых камер сердца — частые внутривенные инъекции. Это связано с тем, что струйное введение любых лекарственных препаратов, даже физиологического раствора, всегда сопровождается появлением в крови мельчайших пузырьков воздуха, которые «бомбардируют» поверхность эндокарда, травмируя его [7].

Что могло бы еще помочь специалисту-оториноларингологу в диагностике непрофильной патологии? Вероятно, этой помощью могли бы стать качественные навыки кардиоаускультации. Аускультация сердца — одна из сложнейших задач не только для студентов-медиков и начинающих врачей. Только с приобретением эмпирического опыта у врача появляется не только уверенность в этом навыке, но и возможность извлекать из полученных данных максимум диагностической пользы [9, 17].

Частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) занимает одно из первых мест наряду с тромбоэмболиями ЦНС, почти во всех исследованиях, описывающих это явление [3, 26, 28, 29]. Есть указания, что в педиатрической практике тромбоэмболические эпизоды при ИЭ встречаются даже чаще, чем в терапевтической [22]. Согласно данным Европейских согласительных документов ежегодная частота венозной тромбоэмболии у детей, включая ТЭЛА, колеблется между 53 и 57 на 100000 госпитализированных и между 1,4 и 4,9 на 100000 населения в целом [27].

Все вышесказанное подтверждает мнение многих авторов о трудностях при постановке диагноза ИЭ, которые обусловлены сложной клинической картиной заболевания, сочетанием различных клинических синдромов и возможных осложнений [3, 18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что в обсуждаемом нами случае, возможно, ситуацию могла бы предотвратить дополнительная консультация педиатра, который, имея навыки опытного интерниста при аускультации сердца, мог бы заподозрить течение кардиальной патологии и назначить дополнительное дообследование пациенту. Кроме того, дополнительные знания врача, даже узкого специалиста, могли бы по-

зволить предположить перечень определенных заболеваний, которые следовало бы предусмотреть с точки зрения осложненной коморбидности у пациента с длительным вялотекущим гнойным воспалением в области черепа, и, вероятно, это позволило бы узкому специалисту самому рекомендовать проведение эхокардиографии — ключевого метода верификации ИЭ.

Таким образом, возвращаясь к анализу клинического случая, мы вновь приходим к вопросу качественных знаний врача не только в своей, но и в смежных областях. Это выдвигает дополнительные требования к умению и навыку врача любого профиля уметь «заглянуть за горизонт» своей специальности, суметь провести дифференциальную диагностику не только со своей профильной патологией, но и заподозрить гипотетически возможные заболевания, которые и будут той осложненной коморбидностью, которая во многом определит жизненный прогноз пациента. В этой связи считаем уместным вспомнить слова великого русского Нобелевского лауреата И.И. Мечникова: «...врач, преисполненный величайшей симпатией к больным, но без необходимых знаний, может принести им огромное зло» [11].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г. К вопросу о коморбидности в педиатрической практике. Педиатрия. 2012; 91 (4): 146–9.
2. Базина И.Б., Павлова М.В., Шаблинская О.А. Современное течение инфекционного эндокардита. Вестник Смоленской медицинской академии. 2011; 4: 70–2.
3. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: этиология, патогенез, клиническая картина (часть 1). Современная ревматология. 2008; 2: 32–8.
4. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина. 2009; 12: 69–71.
5. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С., Ларюшкина Е.Д., Соколова И.В., Фельдман М.А., Русакова А.С., Шевцова О.Ю., Шелягина Е.Н., Боташева М.М., Ягудаев А.Д. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать. Кардиолог. 2011; 9: 13–4.
6. Гудков Р.А., Коновалов О.Е. Коморбидность, мультиморбидность, полипатии — три взгляда на сочетанную патологию. Вестник РУДН, серия Медицина. 2015; 1: 39–45.
7. Желтовский Ю.В., Григорьев Е.Г. Инфекционный эндокардит клапанов сердца. Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2014; 6: 138–44.
8. Журавлев Д.А., Сорокина Л.А. Лечить болезнь или больного? Артериальная гипертензия. 2010; 16 (3): 343–5.

9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Пропедевтика заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: М-Вести; 2003.
10. Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации. 2016.
11. Мечников И.И. Этюды оптимизма. Харьков: Фолио; 2011.
12. Мудров М.Я. Слово о способе учить и учиться медицине практической у постели больных. Избранные произведения. Под редакцией А.Г. Гукасяна. М.: Издательство АМН СССР; 1949.
13. Муталов Р.Г. Коморбидная патология в практике врача-педиатра — особенности диагностики и тактики ведения. Доступен по: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/html> (дата обращения 30.04.2020).
14. Николаевский Е.Н., Сухова Е.В. Инфекционный эндокардит, как актуальная проблема Российской медицины. Международный научный журнал «Инновационная наука». 2016; 12 (4): 178–9.
15. Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность». Казанский медицинский журнал. 2014; 95 (2): 292–6.
16. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: [10.15829/1728-8800-2019-1-5-66](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66)
17. Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., Хазова Е.В. Шумы сердца. Учебное пособие для студентов. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2019.
18. Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В., Наumenко Ю.В. Трудности диагностики инфекционного эндокардита у подростка (клинический случай). Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2018; 41 (3): 393–9.
19. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом, 2015. Российский кардиологический журнал. 2016; 5 (133): 65–116. DOI: [10.15829/1560-4071-2016-5-65-116](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-65-116).
20. Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю. 2013. Кардиология и ревматология детского возраста. М.: Медпрактика; 2013.
21. Соболева М.К., Белов Б.С. Инфекционный эндокардит у детей. РМЖ. 2006; 8: 630. Доступен по: [http://www.rmj.ru/articles/obshchiestati/Infekcionnyy\\_endokardit\\_u\\_detey](http://www.rmj.ru/articles/obshchiestati/Infekcionnyy_endokardit_u_detey) (дата обращения 30.04.2020).
22. Соболева Е.Г., Чупрова А.В., Соболева М.К. Тромбоэмболические и тромбгеморрагические осложнения инфекционного эндокардита у детей и подростков. Педиатрия. 2004; 2: 24–30.
23. Татарченко И.П., Комаров В.Т. Дифференциальная диагностика. Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика и лечение. Пенза: ПГИУВ; 2001.
24. Тюрин В.П., Дорофеев Е.В. Диагностика и дифференциальный диагноз инфекционного эндокардита. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2012; 7 (4): 36–40.
25. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. Под редакцией акад. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
26. Федорова Т.А., Тазина С.Я., Кактурский Л.В., Канарейцева Т.Д., Бурцев В.И., Русанов Н.И., Семененко Н.А. Клинико-морфологические аспекты инфекционного эндокардита. Клиническая медицина. 2014; 7: 68–73.
27. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism — web addenda. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur. Heart J. 2014. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu283](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283)
28. Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis: determinants and role of transesophageal echocardiography. Curr Cardiol Rep. 2003; 5: 129–36.
29. Thuny F., Disalvo G., Belliard O. et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. Circulation. 2005; 112: 69–75.

## REFERENCES

1. Artamonov R.G. K voprosu o komorbidnosti v pediatricheskojpraktike. [On the issue of comorbidity in pediatric practice]. Pediatrija. 2012; 91 (4): 146–9. (in Russian).
2. Bazina I.B., Pavlova M.V., Shablinskaja O.A. Sovremennoe techenie infekcionnogo endokardita. [The modern course of infective endocarditis]. Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii. 2011; 4: 70–2. (in Russian).
3. Belov B.S., Tarasova G.M. Infekcionnyj endokardit: etiologija, patogenez, klinicheskaja kartina (chast' 1). [Infective endocarditis: etiology, pathogenesis, clinical picture (part 1)]. Sovremennaja revmatologija. 2008; 2: 32–8. (in Russian).
4. Beljalov F.I. Dvenadcat' tezisov komorbidnosti. [Twelve theses of comorbidity]. Klinicheskaja medicina. 2009; 12: 69–71. (in Russian).
5. Vjortkin A.L., Rumjancev M.A., Skotnikov A.S., Larjushkina E.D., Sokolova I.V., Fel'dman M.A., Rusakova A.S., Shevcova O.Ju., Sheljagina E.N., Botasheva M.M., Jagudaev A.D. Komorbidnost': otistikovrazvitija do sovremennogo ponjatija. Kak ocenit' iprognozirovat'. [Comorbidity: from the origins of development to the modern concept. How to evaluate and predict]. Kardiolog. 2011; 9: 13–4. (in Russian).
6. Gudkov R.A., Konovalov O.E. Komorbidnost', mul'timorbidnost', polipatii — tri vzgljada na sochetannuju patologiju. [Comorbidity, multimorbidity, polyopathy —



- three views on combined pathology]. Vestnik RUDN, serija Medicina. 2015; 1: 39–45. (in Russian).
7. Zheltovskiy Ju.V., Grigor'ev E.G. Infekcionnyj endokardit klapanov serdca. [Infective endocarditis of the heart valves]. Sibirskij medicinskij zhurnal. Irkutsk. 2014; 6: 138–44. (in Russian).
  8. Zhuravlev D.A., Sorokina L.A.. Lechit' bolezny ili bol'nogo? [Treat an illness or a sick person?]. Arterial'naja gipertenzija. 2010; 16 (3): 343–5. (in Russian).
  9. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Propedeutika zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy. [Propedeutics of diseases of the cardiovascular system]. Moskva: M–Vesti publishers; 2003. (in Russian).
  10. Infekcionnyj endokardit. Klinicheskie rekomendacii. [Infective endocarditis. Clinical guidelines]. 2016. (in Russian).
  11. Mechnikov I.I. Jetjudy optimizma. [Etudes of optimism]. Har'kov: Folio publishers; 2011. (in Russian).
  12. Mudrov M. Ja. Slovo o sposobeuchit' iuchit'sja medicine prakticheskiju posteljbol'nyh. Izbrannye proizvedenija. [A word on the way to teach and learn medicine by the patient's bedside]. Pod redakciej A.G. Gukasjana. Moskva: Izdatel'stvo AMN SSSR; 1949. (in Russian).
  13. Mutalov R.G. Komorbidnaja patologija v praktike vracha-pediatra — osobennosti diagnostiki i taktiki vedenija. [Comorbid pathology in the practice of a pediatrician — features of diagnosis and management tactics]. <https://medvestnik.ru/content/medarticles/html> (assessed 30.04.2020). (in Russian).
  14. Nikolaevskij E.N., Suhova E.V. Infekcionnyj endokardit, kak aktual'naja problema Rossijskoj mediciny. [Infective endocarditis as an urgent problem of Russian medicine]. Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal «Innovacionnaja nauka». 2016; 12 (4): 178–9. (in Russian).
  15. Nurgazizova A.K. Proishozhdenie, razvitie i sovremennaja traktovka ponjatij «komorbidnost'» i «polimorbidnost'». [Origin, development and modern interpretation of the concepts of “comorbidity” and “polymorbidity”]. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2014; 95 (2): 292–6. (in Russian).
  16. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. i dr. Komorbidnaja patologija v klinicheskoj praktike. Algoritmy diagnostiki i lechenija. [Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2019; 18 (1): 5–66. DOI.org/10.15829/1728–8800–2019–1–5–66. (in Russian).
  17. Oslopov V.N., Oslopova Ju.V., Hazova E.V. Shumyserdca. Uchebnoe posobie dlja studentov. [Heart murmurs. Study guide for students]. N. Novgorod: Remedium Privolzh'e publishers; 2019. (in Russian).
  18. Pshenichnaja E.V., Bordjugova E.V., Naumenko Ju.V. Trudnosti diagnostiki infekcionnogo jendokardita u podrostka (klinicheskij sluchaj). [Difficulties in diagnosing infective endocarditis in adolescents (clinical case)]. Nauchnye vedomosti. Serija Medicina. Farmacija. 2018; 41 (3): 393–9. (in Russian).
  19. Rekomendacii ESC po vedeniju bol'nyh s infekcionnym jendokarditom, 2015. [ESC recommendations for the management of patients with infective endocarditis, 2015]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016; 5 (133): 65–116. DOI.org/10.15829/1560–4071–2016–5–65–116. (in Russian).
  20. Samsygina G.A., Shherbakova M.Ju. 2013. Kardiologija i revmatologija detskogo vozrasta. [Pediatric Cardiology and Rheumatology]. Moskva: Medpraktika publishers; 2013. (in Russian).
  21. Soboleva M.K., Belov B.S. Infekcionnyj jendokardit u detej. [Infective endocarditis in children]. RMZh publishers. 2006; 8: 630. [http://www.rmj.ru/articles/obshchiestati/Infekcionnyj\\_endokardit\\_u\\_detey](http://www.rmj.ru/articles/obshchiestati/Infekcionnyj_endokardit_u_detey). (assessed 30.04.2020). (in Russian).
  22. Soboleva E.G., Chuprova A.V., Soboleva M.K. Tromboembolicheskie i trombogemorragicheskie oslozhenija infekcionnogo jendokardita u detej i podrostkov. [Thromboembolic and thrombohemorrhagic complications of infective endocarditis in children and adolescents]. Pediatrija. 2004; 2: 24–30. (in Russian).
  23. Tatarchenko I.P., Komarov V.T. Differencial'naja diagnostika. Infekcionnyj jendokardit: sovremennoe tehnienie, diagnostika i lechenie. [Differential diagnostics. Infective endocarditis: modern course, diagnosis and treatment]. Penza: PGIUV publishers; 2001. (in Russian).
  24. Tjurin V.P., Dorofeev E.V. Diagnostika i differencial'nyj diagnoz infekcionnogo jendokardita. [Diagnosis and differential diagnosis of infective endocarditis]. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 2012; 7 (4): 36–40. (in Russian).
  25. Tjurin V.P. Infekcionnye jendokardity. [Infective endocarditis]. Pod redakciej akad. Y.L. Shevchenko. Moskva: GEOTAR-Media publishers; 2013. (in Russian).
  26. Fedorova T.A., Tazina S.Ja., Kakturskij L.V., Kanarejceva T.D., Burcev V.I., Rusanov N.I., Semenenko N.A. Kliniko-morfologicheskie aspekty infekcionnogo jendokardita. [Clinical and morphological aspects of infective endocarditis]. Klinicheskaja medicina. 2014; 7: 68–73. (in Russian).
  27. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism — web addenda. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur. Heart J. 2014. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283
  28. Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis: determinants and role of transesophageal echocardiography. Curr Cardiol Rep. 2003; 5: 129–36.
  29. Thuny F., Disalvo G., Belliard O. et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. Circulation. 2005; 112: 69–75.



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные

средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru). Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

### СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru)).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

## АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бесспорное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

## ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

**Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):**

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
2. Резюме (Summary) (**1500–2000 знаков, или 200–250 слов**) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University

therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

3. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

4. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

#### **Книга**

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

#### **Глава из книги**

Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

#### **Статья из журнала**

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

#### **Тезисы докладов, материалы научных конф.**

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

#### **Авторефераты**

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

#### **Описание Интернет-ресурса**

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative

study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

#### Книга

Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

#### Глава из книги

Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

#### Статья из журнала

Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

#### Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).



**Авторефераты**

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

**Описание Интернет-ресурса**

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (accessed 02.07.2012). (in Russian).

**ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.**

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

**Структура основного текста статьи.**

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

**Объем рукописей.**

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; ре-

цензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

**Иллюстрации и таблицы.** Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

**РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ**

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

**АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА**

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

**АДРЕС РЕДАКЦИИ**

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
E-mail: [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru).